

Untersuchungen zum Problem
der
Pathogenese der Lebercirrhose

Erdmute Neu

1961

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM
DER PATHOGENESE DER LEBERCIRRHOSE

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

E r d m u t e N e u

aus

Bünde / Westfalen

1961





Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Ley

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1961

Meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>A. EINLEITUNG :</u>	<u>Seite</u>
Definition des Begriffes Lebercirrhose	
a) pathologisch-anatomisch-histologischer Begriff	1
b) Klinisches Bild	4
 <u>B. HAUPTTEIL :</u>	
<u>I. Bisherige Untersuchungen</u>	7
über die Pathogenese der Lebercirrhose	
a) Experimentelle Untersuchungen	
1) Erzeugung einer Lebercirrhose mit organischen Substanzen	7
Alkohol	7
CCl ₄	11
Teer	12
Hydrazin + Phenylhydrazin	12
2) Erzeugung einer Lebercirrhose mit anorganischen Substanzen	13
Quarz	13
Phosphor	13
Arsen	13
Kupfer	14
3) Begünstigung der Entstehung einer Lebercirrhose durch Änderung der Ernährungsweise	14
4) Erzeugung einer Leberverfettung	17
5) Übergang einer Fettleber in eine Cirrhose	20
b) Klinische Beobachtungen	22
I. Allgemeiner Überblick	23

	<u>Seite</u>
II. Pathogenetische Faktoren	24
a) Ernährungsstörungen (Eiweißmangel Kwashiorkor)	24
(Eiweißmangel Dystrophie)	25
b) Infektionskrankheiten	26
1) Lues	26
2) Tuberkulose	27
3) Morbus Weil	28
4) Kala-Azar	28
5) Malaria	28
6) Schock	29
7) Morbus Bang	29
8) Infektiöse Mononucleose	30
9) Hepatitis epidemica	30
10) Allergie	32
11) Amöbenruhr	33
c) Stoffwechselstörungen	34
1) Diabetes mellitus	34
2) Thyriotoxikose	34
3) Thesaurismosen	34
Hämochromatose	34
Morbus Wilson	36
4) Cirrhose cardiaque	37
d) Magen-Darmstörungen	38
e) Konstitution	39
 III. <u>Eigene klinische Beobachtungen</u>	 40
Krankengeschichten	41
Statistiken	67
 C. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	 72
Literaturangaben	73
Lebenslauf	80

A. Einleitung

Definition des Begriffes Lebercirrhose

a) pathologisch-anatomisch-histologischer Begriff

Die steinige, harte Leber verbunden mit Ascites soll zum ersten Mal von Eristratus von Alexandrien 300 v.Chr. beobachtet worden sein.

1819 beschrieb Laennec das Krankheitsbild der Lebercirrhose. Seitdem bestanden viele Auffassungen über die Beurteilung des Wesens und der Entstehung der Cirrhose.

Rössle und Eppinger sprechen bei der Cirrhose von einem chronischen Entzündungszustand.

Fie ssinger bezeichnet sie als "Hépatites chroniques scléreuses", wobei hier die Cirrhose immer als Endstadium einer akuten oder subakuten Hepatitis angenommen wird mit einer Beteiligung der Kapillaren und nicht des Bindegewebes und der Leberzellen allein. Die meisten Autoren nehmen heute an, daß die Cirrhose als primäre Läsion der Leberzellen beginnt, andere Forscher wiederum glauben, es handele sich um einen primären mesenchymalen Prozeß. Es steht noch zur Diskussion, ob die vernarbenden Bindegewebsveränderungen oder die parenchymatöse Läsion im Bilde der vollentwickelten Cirrhose wichtiger sind.

Wenn erst ein periportales Infiltrat mit Rundzellen, Fibroblasten und Fibrocyten in das Läppchen einbricht und diese Zellen sich zwischen die Leberzellen drängen, dann beginnt die klassische Laennec'sche Cirrhose, nicht mit primärer Nekrose, sondern mit primärer in die Läppchen einbrechender Entzündung. Diese Zellen nehmen manchmal von mehreren Stellen der Glisson'schen Felder ihren Ursprung und dringen dann zum Zentrum des Läppchens vor. Das periportale Bindegewebe wird allmählich fester, in seiner Umgebung gehen besonders deutlich am Läppchenrand die Leberzellen zugrunde. Während die Bindegewebsstränge immer breiter werden, bilden sich aus den abgesprengten Teilen des Läppchens Pseudoacini, die Kupffer'schen Sternzellen springen deutlich vor, die Leberzellnester werden jedoch immer kleiner im Gegensatz zu den periportalten Feldern, die breiter werden und kernreiches neues Bindegewebe, sogenannte "Gallengangswucherungen" enthalten. Von den periportalten Feldern erfolgen andauernd neue Einbrüche in die restlichen Leberzellhaufen. Das Ende dieses Prozesses ist die "Cirrhose" des ganzen Organs, die manchmal erst nach eineinhalb bis zwei Jahren eintreten kann. Die Bezeichnung "Cirrhose" leitet sich nicht von "scirrhos" = hart ab, sondern von "kirrhos" = schmutziggelb.

Zur Charakterisierung einer Cirrhose gehört jedenfalls die Beschreibung

eines "entstellten Wiederaufbaus" der lobulären Architektur der ganzen Leber oder wenigstens in einem beträchtlichen Teil. Dieses Bild entspricht am ehesten der Definition, die zuerst von M o o n 1932 und K a r s n e r 1942 (1) gegeben wurde. Sie betrachten die Cirrhose als eine progressive chronische Entzündung, die sich diffus ausbreitet und von einer weit ausgedehnten zentralen und peripheren Läppchenfibrose begleitet wird, wobei es zu retrograden Veränderungen im Parenchym und zur Regeneration und Hyperplasie und Hypertrophie der übrigbleibenden Zellen kommt.

Zusammenfassend kann man als Cirrhose diejenige Leberläsion ansprechen, die durch folgende pathologische Veränderungen gekennzeichnet ist: Der pathologische Vorgang muß diffus den größten Teil der Leber ergriffen haben (2); jedoch sieht man nicht selten, daß einige Läppchen völlig intakt sind. Nach R ö s s l e und E p p i n g e r (3) kann ein Teil der Leber auch eine chronische Hepatitis, ein anderer Teil schon eine Cirrhose zeigen.

In irgend einem Stadium der Krankheit muß eine hepatozelluläre Nekrose nachweisbar sein. Es gibt nämlich Cirrhosen, die zur Zeit und an der Stelle der histologischen Untersuchung keinen Schaden an den Leberzellen zeigen.

Eine knötchenförmige Parenchymregeneration darf nicht fehlen. Fibröse Bindegewebsstreifen können dann die Lebervenen mit den Pfortaderästen verbinden und Kollateralanastomosen schaffen. Die Ausbildung der Kollateralanastomosen wird von P o p p e r (4) als Erklärung für die unabhängig vom Grundleiden sich entwickelnden zentrilobulären hypoxämischen Zellschädigungen und die Leberinsuffizienzerscheinungen z.B. für neurologische Symptome im Sinne einer Encephalopathie herangezogen. Die Leberzellregenerate und der Gefäßshunt sind die pathophysiologischen Grundlagen der Cirrhose.

Bevor das klinische Bild der Cirrhose geschildert wird, möchte ich noch eine Übersicht nach K a l k über verschiedene Formen von Leberparenchymschädigungen bringen, der dabei allerdings anatomisch-histologische, klinische und ätiologische Gesichtspunkte vermengt:

I. Cirrhosen

- 1) Klassische Cirrhose (atrophische Laennec'sche Cirrhose).
- 2) Cirrhose, die von den Gallengängen ausgeht (biliäre Cirrhose).
 - a. Cholangitische Cirrhose (Entstehung durch Infektion mit Colibakterien und Enterokokken der extra- und intrahepatischen Gallenwege)
 - b. Cholestatische Cirrhose (Entstehung durch langdauernden Verschuß der Gallenwege)
- 3) Seltene Formen - Thesaurismosen (Entstehung infolge bestimmter Stoffwechselstörungen z.B. Hämochromatose, Morbus Gaucher).

II. Grobknotige Narbenleber

III. Mischformen von Cirrhose und Narbenleber

Nach P o p p e r gehen alle Cirrhoseformen im Endstadium in die Laennec'sche Cirrhose über, wie weiter unten noch ausführlicher in ihrem pathologischen und klinischen Bild geschildert wird.

Den biliären Cirrhosen ist gemeinsam der Ikterus, wie auch die Gallenfarbstoffablagerung in den Leberzellen und in den Gallengängen. Diese Symptome begründen die Bezeichnung "biliär".

Bei der cholangitischen Form entsteht die Cirrhose auf dem Boden einer Gallengangsentzündung. Hier dominiert die Veränderung im Portalfeld. Die Läppchen werden nicht wie bei der posthepatitischen Cirrhose von infiltrierenden Bindegewebszellen keilförmig septiert, sondern von den Seiten her im Sinne einer perilobulären Fibrose eingeengt.

Die cholestatische Cirrhose könnte man wiederum unterteilen in die extrahepatische cholestatische Cirrhose
intrahepatische cholestatische Cirrhose.

Die extrahepatische cholestatische Cirrhose entwickelt sich im Anschluß an einen lange dauernden Verschuß der großen Gallengänge. Es erfolgt eine Infiltration von Rundzellen, Fibroblasten und Fibrozyten vom portalen Bereich aus.

Die intrahepatische cholestatische Cirrhose hat meistens eine toxische Ursache. Sie ist die Folge einer chronischen Hepatose, die nicht ausgeheilt ist. Mikroskopisch sieht man eine Rundzellinfiltration und Bindegewebsvermehrung. Der gestaute Abfluß des Pfortaderblutes äußert sich in "abnorm ausgeweiteten Anastomosen zwischen Pfortaderverzweigungen und Verzweigungen des großen venösen Systems". Hier liegt morphologisch gesehen das Bild der hypertrophischen Cirrhose, der Hanot'schen Cirrhose vor.

Früher unterteilte man die Cirrhosen in eine hypertrophische Form (Hanot) und eine atrophische Form (Laennec).

Nach neuerer Auffassung ist die Bezeichnung "atrophisch" unrichtig und läßt sich nicht mehr aufrecht erhalten, sie hat nur historische Bedeutung (5); denn die Atrophie, hervorgerufen durch eine gedroselte Blutzufuhr und damit mangelnde Ernährung ist nicht die Ursache dieser Cirrhoseform, sondern höchstens eine Spätfolge. Sollte die Bezeichnung "atrophisch" die Leberverkleinerung zum Ausdruck bringen? Im Gegenteil: Die meisten cirrhotischen Lebern sind nicht klein, sondern erheblich vergrößert, das trifft vor allem für Cirrhosen zu, die sich im Anschluß an chronisch rezidivierende Hepatitiden entwickeln. Die von Laennec beschriebenen Cirrhoselebern waren meistens klein, da es sich vorwiegend um Alkoholcirrhosen handelte.

b) Klinisches Bild

Das klinische Bild ist durch den Palpationsbefund einer mehr oder weniger vergrößerten, harten Leber mit vielfach unregelmäßig höckriger Oberfläche ohne besondere Empfindlichkeit gekennzeichnet. Bei der chronischen Hepatitis ist der Portalkreislauf noch meistens erhalten. Selbst wenn histologisch schon periportale Entzündungserscheinungen, beginnende Bindegewebsvermehrung und Leberparenchymregenerate für eine cirrhotische Umwandlung sprechen, so sind diese Vorgänge meist noch reversibel. Erst wenn die Regenerate zunehmen und die Pfortaderäste komprimiert werden und evt. thrombosieren, dann wird das Pfortadervolumen verkleinert, und es kommt zu dem intrahepatischen Block, der den portalen Hochdruck bewirkt. Bei Behinderung des Portalkreislaufs treten geschlängelte Venen auf der Bauchhaut in Erscheinung (Caput Medusae). Ein weiteres Zeichen der Pfortaderstauung sind die Ösophagusvarizen, Haemorrhoiden und Ascites. Infolge Druck des Ascites auf die Vena cava caudalis besteht häufig ein Ödem der Beine.

Von H e t é n y i betrachtet den Ascites nicht allein als Folge der Stauung, sondern macht die Ödembereitschaft, hervorgerufen durch die Hypalbuminämie, und die Na-Retention für dieses Leitsymptom mit verantwortlich. Der Albumin: Globulin Quotient ist also zugunsten der Globuline verschoben. Je nachdem, ob die Leberzellen oder das RES im Interstitium der Leber mehr betroffen sind, beobachtet man eine schwächere oder stärkere Gammaglobulinzunahme.

Eine Leberzellschädigung führt zur Albuminabnahme (68). Die Halbwertszeit von markierten Gammaglobulinen ist bei Cirrhose eher verkürzt,

somit kommt kaum eine Abbaustörung als Ursache der Gammaglobulinvermehrung in Frage. Vielmehr ist der Gammaglobulinanstieg als gesteigerte Produktion dieser Eiweißkörper anzusehen. Im Frühstadium ist der Allgemeinzustand des Patienten noch nicht unbedingt in Mitleidenschaft gezogen, die Gesichtsfarbe kann rosig sein. Erst in weiter fortgeschrittenen Stadien kommen subjektive und objektive Symptome hinzu, die einen wichtigen diagnostischen Hinweis geben: Gastritische Beschwerden, Meteorismus, schubweise acholischer Stuhl und Urobilinogenurie, zunehmende Inappetenz, Magerkeit, schmutzig fahle Hautverfärbung auch Pigmentierungen, Kapillarerweiterungen in Form von Sternchenfiguren (Eppinger Sternchen) im Gesicht, am Hals und an der Bauchhaut, oder als Palmarerythem, Schütterwerden der Achsel- und Schamhaare, "Bauchglatze", beim Mann Verlust von Libido und Potenz wie auch Gynäkomastie (die Leber verliert die Fähigkeit, die ihr hämatogen zufließenden östrogenen Substanzen zu vernichten).

Es sind auch gelegentlich schwere Anämien hämolytischer Art vom Typus der Perniciosa bei Cirrhosen beobachtet worden, ebenso aber auch Polycythämie. Batemann, Shorr, Elgvin (7) sind der Ansicht, daß eine bestehende Anämie durch den Anstieg der Gesamtblutmenge beim Cirrhotiker überdeckt sei, so daß ein normaler Blutbefund vorgetäuscht werde.

v. Allen, Carr, Klotz (8) prüften mit markiertem Natriumchromat an 12 Lebercirrhotikern die Lebensdauer der Erys. Die normale "Halblebenszeit", in der die Hälfte der Erys abgebaut wird, beträgt 50 bis 60 Tage. Bei 6 von 12 Cirrhosepatienten war diese Zeit auf 21 bis 26,6 Tage herabgesetzt. Die herabgesetzte Lebensdauer der Erys geht einher mit einem erhöhten Färbeindex und einem erhöhten Bilirubinspiegel über 1,8 mg %. Die Pfortaderstauung gibt zur Splenomegalie Anlaß, wodurch die Milz evt. zu gesteigerter hämolysierender Tätigkeit angeregt wird und indirekt durch splenopathische Markhemmung eine makrocytäre Anämie verursacht wird. Ferner tritt eine Trombopenie ein, die eine hämorrhagische Diathese zur Folge hat (9) und eine Leukopenie, durch die Markhemmung bedingt.

Im Gegensatz zu den Funktionsproben anderer Organe z.B. der Nieren können die Leberfunktionsproben nur dann ein positives Ergebnis zeitigen, wenn entsprechend große Parenchymbezirke geschädigt sind und ausfallen. Nach tierexperimentellen Befunden ist die Leber zur Aufrechterhaltung einer normalen Blutzuckerregulation fähig, wenn nur 20 % des Lebergewebes erhalten sind. Erst nach Entfernung von 90 % des Lebergewebes treten Hypoglykämie und verminderte Glucosetoleranz auf. Dies stimmt überein mit Angaben von Bollmann, und

M a n n (10), daß $1/5$ des Leberparenchyms ausreicht, um alle Belastungsversuche (Lävulosebelastung, Galactosebelastung) der Leber zu bewältigen. Daher fallen eine Reihe von Leberfunktionsproben bei Cirrhosen wechselnd aus, weil das regenerierte Parenchym völlig ausreicht, um die speziellen Funktionsaufgaben noch zu bewältigen. Am eindeutigsten ist der Ausfall der Leberfunktionsproben, wenn es sich um diffuse Parenchymschädigungen wie bei der Hepatitis handelt. Bei dem voll ausgebildeten klinischen Bild sind sie nichts anderes als eine Bestätigung oder Unterstützung der klinischen Symptome. Bei den Versuchstieren von B o l l m a n n und M a n n regenerierte sich das Leberparenchym innerhalb von 8 Wochen bis zur Hälfte. Diese parenchymatösen Reservekräfte konnte auch v. H e t t e n y i (11) tierexperimentell nachweisen. Er spricht daher von einer parenchymatösen Dekompensation, wenn die Reserven des Parenchyms nicht ausreichen, eine Balance im Organismus zu halten.

Um sich die Variationsmöglichkeiten im klinischen Geschehen jedoch klar zu machen, muß man auf die Ätiologie der Erkrankung zurückgehen und die modernen Theorien der Entstehung berücksichtigen.

In der Literatur befaßt man sich seit Jahrzehnten mit der Ätiologie der Cirrhose, doch dieses Problem ist noch nicht gelöst. Es handelt sich jedenfalls um eine Schädigung des Leberparenchyms und um eine entzündliche Erscheinung im Lebermesenchym. Am meisten werden Alkoholintoxikationen neben der chronischen rezidivierenden Hepatitis und der Cholangitis als cirrhosefördernde Momente angeschuldigt, nach neueren Versuchen glaubt man darüber hinaus, dem Ernährungsfaktor eine bedeutende Rolle zuschreiben zu müssen.

Es folgt nun eine Übersicht über die im Schrifttum angegebenen tierexperimentellen Versuchsergebnisse und klinischen Beobachtungen, die zur Klärung der Pathogenese der Lebercirrhose beitragen könnten.

B. Hauptteil

I. Bisherige Untersuchungen über die Pathogenese der Lebercirrhose

a) Experimentelle Untersuchungen

1) Erzeugung einer Lebercirrhose mit organischen Substanzen

Alkohol

Die Beziehung des Alkoholismus zur Lebercirrhose wurde zuerst von Matthew Baillie 1793 erkannt (14). Da die Verbrennung und der Abbau des Alkohols hauptsächlich in der Leber erfolgen und nur wenig Alkohol durch die Lunge ausgeschieden wird, stellt wohl jede übermäßige Alkoholzufuhr eine starke Belastung für die Leber dar. Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Alkoholbelastung im Tierexperiment sind jedoch divergent.

Lissauer (15) konnte bei Kaninchen durch i.V. Injektion von 50%igem Alkohol oder gewöhnlichem Branntwein eine typische Cirrhose hervorrufen. Bei subkutaner Alkoholinjektion, die Jaffé (16) an Versuchstieren machte, sah man bei großen Dosen ausgedehnte Nekrosen, bei mittleren Dosen umschriebene Degenerationen, bei chronischen, kleinen Dosen hauptsächlich eine Bindegewebsvermehrung. Jaffé folgerte, daß im Vordergrund der Leberläsion die Parenchymschädigung stehe, die nicht erst auf dem Umweg über den Druck des wuchernden Bindegewebes zustande komme. Hingegen ist Isobe (17) auf Grund seiner Versuche der Ansicht, daß die Parenchymschädigung bei chronischen Äthylalkoholgaben als sekundäre Läsion zu werten sei, während eine primäre Schädigung nur dem toxischen Amyl- oder Methylalkohol zuzuschreiben sei.

In den obengenannten Versuchen traf die Wirkung des Alkohols auf Lebern, die im normalen physiologischen Zustand waren. Connors und Chaikoff (18) bereiteten Hunde durch fettreiche Nahrung auf die Wirkung des Alkohols vor. Die bereits verfettete Leber wurde somit einer zweiten Schädigung ausgesetzt, so daß sich in kurzer Zeit eine Cirrhose entwickelte. Asworth (19) konnte zeigen, daß hohe Alkoholgaben bei einer Diät, die ein normales Cholin- und Methioninquantum enthielt, eine Fettleber oder fibrotische Veränderung der Leber erzeugten. Wenn die Alkoholgaben durch das calorische Äquivalent an Zucker ersetzt wurden, kam es zu gleichen

Ergebnissen. Auch K l a t s k i n (20) vermutet, daß Alkohol das Gleichgewicht zwischen Kalorienzufuhr und dem Vorrat an den notwendigen Ernährungsfaktoren stört. Er konnte in einer Versuchsreihe - ähnlich den Untersuchungsmethoden von A s h w o r t h - folgendes zeigen:

Eine Rattengruppe wird mit Alkohol, die andere mit dem calorischen Äquivalent Glucose gefüttert. Die alkoholisierten Ratten hatten stärkere Fettinfiltration und fibrotische Veränderungen an der Leber als die mit Glucose gefütterten Tiere. Durch hohe Cholingaben kann diese pathologische Veränderung vermieden werden. Der Alkohol steigert offenbar den Cholinbedarf im Organismus in einem noch unbekannten Wirkungsmechanismus (58). Wenn die schädigenden Effekte des Alkohols allein dem erhöhten Calorienbedarf zuzuschreiben wären, dann müßte man durch Regelung der Calorienmenge den Schaden beheben können. Daß aber noch andere Faktoren in dieser komplexen Wirkung des Alkohols eine Rolle spielen, beweisen die verschiedensten Tierversuche. Schon im Jahre 1929 bewies R o l l e s t o n (21), daß er bei seinen Tieren durch Alkohol allein keine Cirrhose erzeugen konnte. Dasselbe bestätigt B e c k m a n n durch seine Versuche mit Hunden, bei denen er 2 Jahre lang durch Alkohol keine Cirrhose erzeugte, erst bei zusätzlicher Infektion der Gallenwege. R o l l e s t o n schrieb dem Alkohol einen direkt fettakkumulierenden Effekt zu.

A s h w o r t h (59) glaubte an einen primär toxischen Effekt des Alkohols auf die Leberzellen, was von B e s t und Mitarbeitern (58) durchaus heftig bestritten wird, da sie sowohl mit Alkohol als auch mit dem calorischen Äquivalent an Glucose (vgl. K l a t s k i n) Cirrhose erzielten. M a l l o r y (60) war der Ansicht, daß nicht der Alkohol, sondern die im Alkohol in Spuren vorhandenen Stoffe wie Kupfer und Phosphor zuweilen auch Arsen toxische Wirkung auf die Leberzellen entfalten könnten. C o r n a t z e r (22) fand, daß bei cirrhotischen Tieren die Phospholipoidsynthese anstieg, die ihrerseits vielleicht das relative Defizit an Cholin beim Cirrhotiker hervorrief. Eine italienische Forschergruppe fütterte Ratten mit Olivenöl, Spaghetti und Wein, also mit einer Nahrung, die, zwar lokalbedingt, aber doch von vielen italienischen Cirrhotikern bevorzugt wird und sah bei den Ratten Parenchymnekrosen und Fettlebern. Klinisch betrachtet ist die Anorexie des Alkoholikers bekannt, der sich chronisch eiweiß- und vitaminarm ernährt. Welche Störungen in der Leberfunktion durch diesen Mangel entstehen, wird im Abschnitt über "Begünstigung der Entstehung einer Lebercirrhose durch Änderung

der Ernährungsweise" ausgeführt. Zu eben diesen Mangelercheinungen kann es aber auch über die chronische Gastro-Enteritis des Alkoholikers kommen. D e m o l e (61) und später auch B e s t und Mitarbeiter (58) konnten tierexperimentell beweisen, daß infolge chronischer Gastritis und Resorptionsstörungen eine mangelhafte Zufuhr an Eiweiß, lipotropen Stoffen und Vitaminen vor allem der B-Gruppe erfolgen und so zur Fettinfiltration und sekundär zur Cirrhose führen könnte. Amerikanische Autoren sagen, daß die dortigen Alkoholiker zu ihrem beträchtlichen Alkoholkonsum genügend Eiweiß in Form von Steaks zu sich nehmen und deshalb nicht so oft Cirrhose bekommen. Der Trinker deckt nämlich normalerweise seinen Calorienbedarf durch die übermäßige Alkoholzufuhr. Er nimmt relativ zu wenig Eiweiß zu sich, so daß die Leber ihre Stoffwechselfunktion nicht mehr aufrecht-erhalten kann.

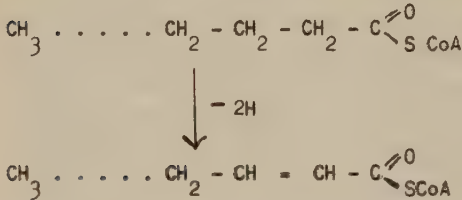
Physiologisch chemisch gesehen hat man jetzt in Amerika eine neue Theorie aufgestellt, die hier erwähnt sein soll (61 a): Der Alkohol wird in der Leber zu Acetaldehyd abgebaut, dabei werden 2 Wasserstoffatome vom Alkohol auf den Wasserstoffacceptor DPN übertragen und es entsteht $DPNH_2$. Bei einem Zuviel an Alkohol wird sich automatisch eine Verschiebung des Gleichgewichtes $DPN : DPNH$ zugunsten des $DPNH$ bzw. des $DPNH_2$ einstellen. Die Oxydation der Brennstoffe in der Zelle ist mit der Bildung organischer Phosphorsäureverbindungen verknüpft. Dieser Vorgang ist allgemein als "Oxydative Phosphorylierung" bekannt. Als erstes faßbares Produkt tritt dabei meist ATP auf, das durch Phosphorylierung des ADP entsteht. Die oxydative Phosphorylierung oder auch Atmungskettenphosphorylierung kann nicht in geregelter Weise ablaufen, wenn zu wenig DPN da ist, das die beiden freiwerdenden Wasserstoffatome aus dem oxydierten Substrat abfängt. Da die Bildung des ATP aus ADP und anorganischem Phosphat gebunden ist, tritt unter diesen Umständen ein Defizit an ATP ein, das ja als Energielieferant bei den verschiedensten Vorgängen im intermediären Stoffwechsel benötigt wird.

Es steht zur Diskussion, ob durch diese Störung in der Atmungskette nicht auch zu wenig FAD gebildet wird, das als Co-Ferment beim Fettsäureabbau betrachtet wird. Somit würde auch eine Störung des Fettabbaues die Folge sein.

Der Aminosäurenabbau mündet in den Fettsäureabbau (β -Oxydation), ist dieser gestört, dann wirkt sich diese Störung sekundär auch nachteilig auf den Eiweißstoffwechsel aus.

Bei einer Konferenz des Scientific Advisory Committee of the National

Council on Alcoholism, Inc. am 20./21. November 1959 in der New York Academy of Medicine, N.Y. über "Lebercirrhose und Alkoholismus" wurden entsprechend der neuesten Tierversuche mit Alkohol über eine beschleunigte Fettsäuresynthese bzw. eine verminderte Fettsäureoxydation nach Alkoholgaben berichtet, und ebenso über eine gesteigerte Bildung des DPNH aus DPN (61 a).



Für diesen Schritt im Fettsäureabbau ist die Acyldehydrogenese notwendig, deren Co - Enzym das FAD ist. Bei - würde also praktisch der Block liegen.

Auch über die Arten der alkoholischen Getränke bzgl. ihrer Wirkung auf das Leberparenchym ist viel diskutiert worden. Einst glaubte man, Bier und Wein seien am schädlichsten, weil man von beiden Getränken meist große Mengen zu sich nimmt und es neben des schon schädigenden Effektes des Alkohols allein zusätzlich zu einer Kreislaufbelastung kommt, oder daß die Flüssigkeitsmengen mit in ihrer Wirkungsweise uns noch unbekannten anderen Stoffen bei chronischer Zufuhr zu Darmschädigungen führen, die die Resorption toxischer Stoffwechselprodukte oder exogener Toxine beispielsweise erleichtern.

De R a a d t sieht die Steigerung des NH_3 im Darm und Blut als cirrhogene Komponente an; denn unter Alkohol soll ein größerer Umsatz des Darm- NH_3 erfolgen. Dann wurden in erster Linie die billigen Alkoholika, in denen minderwertige Fuselöle enthalten sind, als cirrhosefördernd angeschuldigt. Oder sollten es nur die im Wein enthaltenen Spuren von Kupfersulfat und Bisulfiten sein? - Aber auch Gin und Whisky, die frei von diesen Substanzen sind, vermögen Cirrhose zu erzeugen. Am Ende der Betrachtungen über die Zusammenhänge Alkohol-Lebercirrhose möchte ich noch einen Überblick über die pathologischen Leberveränderungen bei Alkoholikern geben. Im Frühstadium ist die Leber vergrößert und fettinfiltriert. Jede Zelle ist mit Fett beladen, so daß ein Präparat mit HE-Färbung Schweizer Käse gleicht (62). Die portalen Verzweigungen zeigen sternförmige Fibrosen und Rundzellinfiltrationen.

Der Leberblutstrom ist normal, aber der O_2 -Verbrauch im *splanchnicus*-gebiet steigt an und fällt bei Behandlung (63). Deshalb muß man annehmen, daß die zentralen Läppchengebiete unter einer Hypoxie leiden, die durch Zirkulationsstörungen in den Sinusoiden noch verschlimmert wird. Somit sind auch die in den zentralen Bereichen auftretenden herdförmigen Nekrosen erklärt.

Das Cytoplasma enthält unregelmäßige, häufig perinukleare Klumpen, die stark lichtbrechend sind und dichte Konsistenz haben, das "alkoholische Hyalin", zuerst beschrieben von Mallory (64). Baggensstoss und Stauffer (65) bezweifeln jedoch auf Grund ihrer Untersuchungen, daß dieses Cytoplasmabild nur für die alkoholische Leber spezifisch sei. Charakteristisch hingegen sollen die Leukocyteninfiltration und Proliferation der Kupffer'schen Sternzellen sein. In diesem Stadium können auch fibröse Septen in das Parenchym gesprengt sein. Sie gehen von zentralen oder peripheren Teilen des Läppchens aus und teilen die Leber meistens in kleine regelmäßige, ziemlich gleich große Knötchen, bis das Vollbild einer Cirrhose besteht. Im Terminalstadium verschwindet das Fett meistens. Das Lebergewebe schrumpft so sehr, daß man in dieser Phase auf die Ätiologie nicht mehr schließen könnte.

CCl₄

Lamson und Wing (23) fütterten Hunde mehrere Monate mit CCl_4 . Die Sektion ergab überall eine beginnende Cirrhose.

Lacquet (24) erzielte durch einmalige perorale Vergiftung bereits eine fettige Degeneration, die aber reversibel war. Erst wiederholte Vergiftungen führten zur manifesten Cirrhose. Andere Autoren teilen auch die Meinung, daß nach einmaligen Dosen eine Rückbildung der histologischen Veränderungen zu beobachten sei. Der schädigende Effekt bei wiederholten CCl_4 -Gaben richtet sich natürlich nach der Dosis und den einzelnen Intervallen, in denen das Gift einwirken konnte. Wenn sich die Leber nicht nach jeder Schädigung erholen kann, dann tritt erst die Dauerschädigung, die Cirrhose auf.

Cavallero (25) betrachtet ganz allgemein das intralobuläre Mesenchym, die Kupffer'schen Sternzellen, als Ausgangspunkt für sklerotische Neubildungen. Diese cirrhogene Substanz schädigt ebenso andere parenchymatöse Organe (Niere, Pankreas) und mesenchymale Organe (Milz, Lymphdrüsen). Bei CCl_4 -Cirrhosen kann man also von einer Allgemeinerkrankung des Organismus sprechen. Bei CCl_4 -vergifteten Tieren ergaben

die Leberschnitte folgendes Bild:

In den zentrilobulären Zonen befanden sich die Nekrosen, obwohl dort eine niedrigere Giftkonzentration sein mußte als in den peripheren Teilen, die aber ihrerseits dafür besser mit Blut versorgt werden. CCl_4 soll eine tiefgreifende Störung des interlobulären Kreislaufs hervorrufen und die rein physiologisch schon mindere O_2 -Versorgung der zentralen Zonen noch verschlechtern. O_2 -Zufuhr sowie Methioningaben konnten die Widerstandsfähigkeit gegen Lebergifte wie Chloroform und CCl_4 erhöhen (26).

T a n a k a y a (27) untersuchte die Bedeutung des RES, besonders die Frage, welche Stellung die Milz in dem sich entwickelnden Krankheitsgeschehen einnimmt.

Wurde die Milz exstirpiert oder das RES geschädigt, dann wirkte das CCl_4 bedeutend schneller und intensiver auf die Leber. Er schrieb der Milz die Produktion eines hormonähnlichen Stoffes zu, der die Wirkung der Lebergifte, die über das RES angreifen, abzuschwächen vermag.

Teer

L e i t m a n n (28) bepinselte die Ohren von Kaninchen mit Erdölteer, um einen Hautkrebs zu erzeugen. Zu diesem Ergebnis kam er zwar nicht, doch fand er autopsisch verkleinerte Lebern mit granulierten Oberflächen und histologisch die Zeichen einer Cirrhose. Inwieweit Teer und Teerprodukte auch beim Menschen cirrhogen wirken, weiß man noch nicht (29).

L i c k i n t (30) glaubt auf Grund der Tierexperimente und eigener klinischer Erfahrung, daß dem Tabakrauchen wegen der chronischen Nikotinzufuhr eine wesentliche ätiologische Bedeutung zukommt.

Hydrazin und Phenylhydrazin

werden auch zu den cirrhogenen Substanzen gerechnet. Man beobachtete nach i.V. Injektionen mit diesen Stoffen die gleichen cirrhotischen Veränderungen wie bei Alkohol und Chloroform. E p p i n g e r und L e u c h t e n b e r g e r (31) untersuchten die Wirkung des

Histamin.

Sie injizierten es wiederholt Hunden und sahen degenerative Prozesse und Bindegewebswucherungen in der Leber - Erscheinungen, die auch bei der menschlichen Cirrhose zu beobachten sind.

Andere Autoren beschreiben eine beim Kaninchen auftretende Cirrhose durch Cholesterinzufuhr. Wahrscheinlich ist diese Cirrhose darauf zurückzuführen, daß das Kaninchen unter physiologischen Bedingungen kein

Cholesterin aufnimmt (im Gegensatz etwa zu Ratten). Vielleicht kann deshalb Cholesterin nicht abgebaut werden, sondern wird in der Leber gespeichert und verursacht so Leberparenchymschädigungen.

2) Erzeugung einer Lebercirrhose mit anorganischen Substanzen

Quarz

Gardner und Cummings (32) fütterten Versuchstiere über mehrere Jahre mit Quarz und stellten histologisch fest, daß die Teilchen je nach Größe an verschiedenen Stellen gespeichert wurden, die größten in der Lunge, die mittleren in der Milz und in den hepatischen Lymphknoten, die kleinsten Teilchen in der Leber. Diese kleinsten Teilchen waren die aktivsten und hatten grobknotige Cirrhosen hervorgerufen, die mit starker Parenchymdegeneration und nachfolgender Regeneration einhergingen. Sie faßten die Cirrhose als das Ergebnis einer hyalinen knotigen, silikotischen Bindegewebswucherung auf und deuteten die Quarzwirkung als spezifischen chemischen Reiz des Siliciums, da z.B. eine mit Aluminiumoxydteilchen behandelte Kontrollserie ihrer Versuchsreihe keinerlei Bindegewebswucherung zeigte.

Phosphor

Isobe (33) schreibt dem Phosphor eine primär parenchymschädigende Wirkung zu. Der Phosphor ist lipoidlöslich und gelangt in die Zelle, an den Ort des kleinsten O_2 -Potentials. Dort wird der Phosphor oxydiert, wodurch eine Hypoxie und anschließend eine Verfettung der einzelnen Zelle eintritt.

Arsen

Für die Entstehung der menschlichen Cirrhose ist das Arsen als Salvarsan interessant. Das Arsen ist als Kapillargift und als Hemmstoff aller Vorgänge, bei denen O_2 gebraucht wird, bekannt. Es wird in allen Organen, in denen man Sulfhydrylgruppen findet, gespeichert, in der Leber z.B. als Calciumarsenit. Bei akuter Arsenvergiftung tritt eine funktionelle Lähmung der Kapillarwand ein, die für Blut durchlässig wird. Das Leberparenchym wird schlecht durchblutet und verfettet. Das in die Leber gelangte Salvarsan wird in Oxphenylarsensäure umgewandelt und entzieht vielleicht durch diesen Oxydationsvorgang den Leberzellen so viel O_2 , daß sie das O_2 -Defizit mit Verfettung beantworten. Das Oxydationsprodukt des Salvarsans wird durch die Galle ausgeschieden und setzt einen Dünndarmreiz. Dort werden also

die Schleimhautzellen angegriffen und es können die Stoffe, die beim körpereigenen Eiweißzerfall entstehen, der Leber zugeführt, über eine enterogene Intoxikation ihrerseits Cirrhose erzeugen (34).

Kupfer

Eine mit der menschlichen Cirrhose oft in Zusammenhang gebrachte Substanz ist das Kupfer. M a l l o r y (35) erzeugte durch Verfüttern von Kupferacetat bei Kaninchen eine Cirrhose mit Hämofuchsinablagerung, ebenso bei Ratten und Affen. Dabei soll die Ablagerung von Cuprohäm, einer Verbindung zwischen Kupfer und dem im Blut vorhandenen, freigesetzten Hämoglobin zu Nekrose und Cirrhose führen. Auch bei menschlicher Cirrhose ist Kupfer vermehrt in der Leber gefunden worden.

G e r l a c h und v. M a y e n b u r g (36) behaupten zwar, Kupfer spiele keine ätiologische Rolle, sondern werde von der Leber nur gespeichert bei vermehrtem Weingenuß (Wein mit CuSO_4 gespritzt)!, weil die Leber cirrhotisch ist. Auch Z a l k a (38) glaubt, daß die Ausscheidungsstörung der Leber für dieses Metall das *primum movens* ist. A n d r i a n o f f (37) fand bei seinen Versuchstieren, die mit Kupferacetat oder Kupferoleat gefüttert wurden, keine cirrhotischen Veränderungen, bei Verwendung von anorganischen Kupferverbindungen (Kupfersulfat) traten typische Cirrhosen auf. Der Verfasser scheint der Ansicht zu sein, Kupfer sei nur in anorganischen Verbindungen toxisch.

3) Begünstigung der Entstehung einer Lebercirrhose durch Änderung der Ernährungsweise

In neuerer Zeit wird diskutiert, ob die Cirrhose auch auf Grund von Ernährungsstörungen entstehen könnte. Allgemein spielen die Abweichungen in Quantität und Qualität der Nahrung eine entscheidende Rolle. Das Defizit an Gesamtkalorienmenge einerseits und das Defizit an lebenswichtigen Baustoffen, besonders an Eiweiß und Fett andererseits, machen sich stark bemerkbar. Bei Mangel- oder Fehlernährung ist meist sogar eine genügende Kalorienzufuhr gewährleistet, es fehlen jedoch Substanzen, die für den optimalen Ablauf der Lebensvorgänge erforderlich sind.

W a h i (39) fand bei "rein vegetarisch" lebenden Hindus häufig Cirrhosen, die schon im frühen Kindesalter auftraten. Er ernährte Ratten mit Futter, das in seiner chemischen Zusammensetzung der üblichen.

kohlehydratreichen, vor allem aber der eiweißarmen Nahrung der Hindus entsprach. Die Sektion ergab herdförmige und diffuse Nekrosen, Leberzellverfettung und beginnende Cirrhose. Amerikanische Autoren machten zum erstenmal Versuche mit eiweißarmer, cholesterin- und fettreicher Diät, und erzeugten schwere Leberverfettungen, Nekrosen und Cirrhosen. Besondere Bedeutung ist den Versuchen von H i m s w o r t h , G l y n n und L i n d a u (40) und G y ö r g y und G o l d b l a t t (41) beizumessen, die der Verfettung nachfolgende Cirrhose durch Zugabe von Cholin und Methionin verhindern konnten, während die auftretende Nekrose durch Verabfolgung von Methionin und Cystin aufgehoben werden konnte.

Ich möchte die Versuchsanordnung zu den Untersuchungen von H i m s w o r t h und Mitarbeitern (56) genau beschreiben: Es wurde gerade genügend Kasein gegeben, um einen Schutz vor diätetischer Nekrose zu gewährleisten. Von Cystin und Tocopherol wurde so viel gegeben, daß jeder der Stoffe allein Schutzwirkung hatte. Der Fettgehalt der Nahrung wurde so geändert, daß verschiedene Grade der fettigen Infiltration erzeugt wurden. Jetzt wurde eine diffuse Fibrose erzielt, und es wurde gezeigt, daß Grad und Schnelligkeit der Fibroseentwicklung dem Grad und der Dauer der vorausgegangenen Infiltration proportional waren, der Stickstoff- und Kaloriengehalt war bei allen Experimenten konstant.

Experimente:

152 männliche Albinoratten erhielten 6 Diäten. Die Varianten betrafen Fett-, Kohlehydrat- und Cholingehalt. Die Diäten waren unterschiedlich im prozentualen Fettgehalt.

Nahrung: mg/Ratte/Tag								
Diät Nr.	Kal.	Kasein	Cystin	Salz	Öl	Vitamin	Mais-Stärkemehl, Cholin	Rohrzucker
F 4%	40	490	31	184	400	+	8560	0
F16%	"	"	"	"	"	"	6530	"
F30%	"	"	"	"	"	"	4520	"
F50%	"	"	"	"	"	"	2490	"
F50%	"	"	"	"	"	"	"	5
--Ch. 5								
F20%	"	"	"	"	"	"	"	20
Ch.20								

Der Prozentgehalt des Fettes wechselte von 4% bis zu 50%. Bei jedem

Anstieg von Fett wurden Kohlehydrate in isokalorischen Beträgen reduziert. Thiamin 25μ , Riboflavin 20μ , Pyridoxin 25μ , Calcium-pantothenate 100μ , und Dorschleberöl 2 Tropfen täglich wurden der Tagesportion zugesetzt. $5\text{ mg}\alpha$ -Tocopherol wurde jeder Ratte 2 mal wöchentlich gegeben.

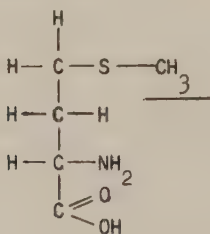
Ergebnisse:

Histologische Veränderungen nach Einteilung der Schwere:

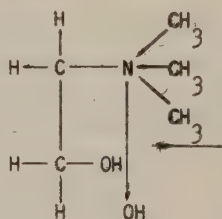
0 = fettige Infiltration allein

- 1 = Retikulinfasern um die Vv. centrales werden dicker, beginnende Verbindung zu benachbarten Zentralvenen
- 2 = Verbindung der Zentralvenen durch Retikulinbrücken mit Verlängerungen zu portalen Gebieten
- 3 = Zentralvenen und portale Verzweigungen anastomosieren durch Retikulinbrücken. In diesem Stadium ist die Läppchenstruktur verschwunden, das Parenchym liegt als "steife Masse" in dem fibrösen Netzwerk. Fettige Infiltration ist vermindert.
- 4 = Das fibröse Netzwerk wird fester, das Parenchym ist durch konzentrische Hyperplasie zu runden Knötchen geworden. Die fettige Infiltration ist verschwunden.

Um die Zusammenhänge zwischen eiweißarmer Diät auf der einen Seite und der multivalenten Schutzwirkung des Cholins und Methionins auf der anderen Seite zu verstehen, ist es erforderlich, sich die dabei abspielenden physiologisch-chemischen Vorgänge klarzumachen. Die 2 Stoffe sind allgemein als "lipotrope" Stoffe bekannt. Eine Fettinfiltration im Tierversuch kann durch Gaben von Methionin, das im Kasein enthalten ist, oder Cholin vermieden werden.



Methionin



Cholin

Methionin enthält eine sogenannte "labile" Methylgruppe an Schwefel gebunden. Diese Gruppe kann in andere Verbindungen eingeführt werden.

So wird bei Gegenwart von Methionin Aminoäthylalkohol methyliert und in Cholin übergeführt. Methionin wirkt also dadurch lipotrop, daß es die Synthese von Cholin ermöglicht. Die lipotropen Stoffe sollen außerdem noch spezifischen Einfluß auf das Leberparenchym haben, dieser Wirkungsmechanismus ist zwar noch ungeklärt. Vielleicht ist es richtig, zuvor auf die

4) Erzeugung einer Leberverfettung

einzugehen, weil ja Cholin und Methionin Stoffe sind, die diesem Geschehen entgegenwirken.

B ü c h n e r in Freiburg arbeitete vor allem über den Sauerstoffmangel als Ursache der Fettleber. Unterdruckkammern, schwere Anämien, CO-Vergiftung kamen als Beispiele einer Entstehung der Fettleber auf Grund von O_2 -Mangel in Betracht. Es handelte sich überraschenderweise meist um reversible Vorgänge, man kann den O_2 -Mangel bei der Cirrhose cardiaque als cirrhosefördernd anschuldigen. Vielleicht darf man an einen ähnlichen Zusammenhang O_2 -Mangel - Lebercirrhose bei megaloblastischen Anämien denken: Freilich ist es vorstellbar, daß diese Cirrhose allein schon durch Vit B_{12} -Mangel entsteht. Die fettige "Metamorphose" ist der Ausdruck gestörten Gleichgewichts in einem physiologischen Vorgang, der den Leberfettgehalt reguliert. Es handelt sich im engeren Sinne nicht um eine "fettige Degeneration", d.h. nicht um einen Übergang des Leberzellcytoplasmas in Fett. Die mit der Nahrung aufgenommenen Neutralfette gelangen zunächst in periphere Depots, dann in die Leber, wo sie in Lipide umgebaut werden. Ist die Leber dazu nicht mehr fähig, d.h. ist die Phospholipidsynthese in der Leber gestört, dann bleibt das Neutralfett unausgenutzt in der Leber liegen und bewirkt Verfettung. Fehlt in der Nahrung das Cholin oder die Stoffe, die zu seinem Aufbau nötig sind, so kann die Bildung der Cholinphosphatide nicht stattfinden; die Fette, die in der Leber aus Zucker und Eiweiß synthetisiert werden oder mit der Nahrung zugeführt werden, bleiben als Triglyceride liegen. Elektronenmikroskopisch wurde ein spezifischer Effekt des Cholins auf die Mitochondrien nachgewiesen: nämlich erleichterte Fettsäureoxydation. An 28 Tieren wurde täglich durch CCl_4 -Gaben von 4 ccm/kg Körpergewicht Leberverfettung hervorgerufen. Lecithin und Sphingomyelin sanken im Blut auf die Hälfte ab. Adsorptionsanalysen des Leberfettes zeigten, daß Neutralfett abgelagert und der Phosphatidgehalt herabgesetzt war. Bei Absetzen von CCl_4 bildete sich histologisch die Verfettung zurück und die cholinhaltigen Phosphatide im Blut kehrten

in 10 Tagen zur Norm zurück. Auch bei menschlichen Cirrhosen waren die Phosphatide unter dem normalen Mittelwert von 131,6 mg% abgesunken. Nach Cholin und Methionin stiegen die Werte um 61,7% nach drei Tagen an.

Im Prinzip ist das Übermaß an Leberfett das Ergebnis vermehrter Fettbildung bzw. vermindelter Fettoxydation. Die fettigen Leberzellen sind überdies für die verschiedensten Toxine empfänglich. Es wurde eine vermehrte Löslichkeit der Gifte im Leberfett angenommen (55). Jedoch können toxische Stoffe, die nicht fettlöslich sind, noch mehr Schaden anrichten als hohe Fettdiät! Vermehrter Stoffwechsel oder Wachstumsstimulationen können den vermehrten Fettzustrom aus den Depots bzw. den zu geringen Abtransport des Fettes aus der Leber unterstützen, indem sie diesen "Transportmechanismus" überbelasten und sekundär zu einer Cirrhose führen. Deshalb entwickelten sich sicher bei den Tierversuchen von C o p e l a n d (34) - Erzeugung einer Cirrhose durch methionin- und cholinarme Diät bei großen Gaben von Erdnußmehl als Proteinquelle - die heranwachsenden Individuen schneller eine Leberläsion im Sinne einer Verfettung, die nach G r i f f i t h (44) durch einen Stress noch beschleunigt werden konnte. Dieser "Transport- bzw. Fortschaffmechanismus" erlahmt bei einem Defizit an lipotropen Substanzen, besonders Cholin und Methionin. Ebenso greift Lecithin in den Abtransport der Fette ein, weil es eine Utilisation (Phospholipoidbildung mit Hilfe des Cholins) bewirkt. Das Lecithin, dessen wirksamer Bestandteil das Cholin ist, schaltet sich sogar bereits bei der Fettzufuhr zur Leber ein, indem es eine cholesterinolysefördernde Wirkung auf das Serum ausübt, ebenso wie die Linolsäure. B l u m b e r g (45) fütterte erwachsene Ratten mit einer Versuchsnahrung 10% Protein und 40% Fett und 2,0 mg Cholin/Tag und erzielte eine fettige Leber nach einigen Wochen. G l y n n und H i m s w o r t h (47) glauben, daß die Leberveränderungen z.T. auch von der Art der verfütterten Fette abhängen. Schweineschmalz scheint "lipogener" zu sein als pflanzliche Fette und Öle. Schweineschmalz zählt wie auch Margarine zu den Hartfetten. Die Öle, die ungesättigte Fettsäuren enthalten, können zu den gesättigten Fettsäuren aufhydriert werden. Diesen Vorgang nennt man Härten der Fette, ein Vorgang, der gleichzeitig alle in den Fettsäuren vorkommenden Vitamine restlos zerstört. Die ungesättigten Fettsäuren (z.B. Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$) besitzen im Gegensatz zu den gesättigten Fettsäuren (Palmitin $C_{16}H_{32}O_2$) in ihrer Kohlenstoffkette eine oder mehrere Doppelbindungen.



An diesen labilen Doppelbindungen greifen die oxydierenden Fermente leichter an als an den stabileren Einfachbindungen der hydrierten Fette.

H H

C C

H H

H o l l a n d und H i n s b e r g (48) wiesen schon 1934 auf die große physiologische Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren hin bzgl. ihrer leichten Oxydationsfähigkeit. In der Zellmembran vollzieht sich die Atmung der Zelle in so hohem Maße, daß W a r b u r g die Zellatmung fast ausschließlich in diese Membran lokalisierte. An der Grenzfläche zwischen Lipoidmembran und Zellplasma sind die hochungesättigten, elektronenreichen Fettsäuren, wie Linosäure und ähnliche, als Lipoproteide oder Phosphatide entscheidend wirksam bei der Steuerung und Auswahl der Stoffe. Die Mitochondrien schließen die Fermente der Fettsäureoxydation und des Zitronensäurecyclus in sich. Sowohl in den Mitochondrien wie an der Plasmagrenzschicht tritt das sauerstoffaffine Feld der Lipoproteide aus S-haltigem Eiweiß und den elektronenreichen Fettsäuren in Erscheinung. Es wird ferner von einer strukturgebenden Funktion der Lipide gesprochen, die elektronenmikroskopisch nachgewiesen ist (51). Die Mitochondrien ändern ihre Form. Sie kommen fadenförmig oder kugelförmig vor. Das Zunehmen der kugelförmigen Struktur der Mitochondrien läuft mit dem Altern der Zelle parallel. Die gesättigten hochmolekularen Fette mit dem elektrischen Dipolwert null (viele der heutigen Nahrungsfette) fördern die Kugelstruktur, die hochaktiven, ungesättigten Fette, die ein elektrisches Spannungsfeld zu der zentraler gelegenen Eiweißmaterie aufrichten, sind formgebend. Sie beherrschen die dipolare Ausrichtung der fadenförmigen Mitochondrien. In der Leber wurden besonders hohe Anteile an "Strukturlipoiden" festgestellt, ebenso ist die Leber als parenchymatöses Organ reich an Mitochondrien. Schon M a y e r , R a h e r i , S c h ä f f e r (49) konnten einen Zusammenhang zwischen der Zellaktivität der Leber und den ungesättigten Fettsäuren nachweisen.

Auch in der Atmungskettenphosphorylierung sind die ungesättigten Fettsäuren von entscheidender Bedeutung. Bereits W a r b u r g hatte bei den Untersuchungen des Atmungsfermentes immer wieder vermutet, daß außer dem H-Donator eine Fettsäure mit im Spiel sein müsse. Die hochungesättigten Fettsäuren sind autoxydabel und gelten nach Untersuchungen von B u d w i g als funktionelle Gruppe der Cytochromoxydase und wirken in hydriertem Zustand bzw. in oxydierter Form als Cytochromreduktasen. Diese Wechselwirkung im Redoxsystem der oxydativen Phosphorylierung stellt wiederum die wichtige biochemische Funktion der ungesättigten Fettsäuren heraus. Auch T u l p u l e und W i l l i a m s (69)

sehen die ungesättigten essentiellen Fettsäuren als wichtige Wirkungskomponente im Phosphorylierungssystem an. Das wesentliche Kennzeichen der Atmungskettenphosphorylierung besteht darin, daß sie entkoppelt werden kann. Die Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung bei Mangel an essentiellen Fettsäuren ist auch von Klein und Johnson (70) bemerkt worden und mit einem bestimmten Glied der Elektronentransportkette der DPN-Reduktion-Oxydation in Verbindung gebracht worden.

Glynn und Himsworth (52) erzeugten massive Lebernekrosen durch eine Kost, die arm an SH-haltigen Substanzen war. Gleichzeitiger Tocopherolmangel (Vit. E) verschlimmerte das Zustandsbild. Beim Vit. E frei ernährten Tier läßt sich in Lebermitochondrien eine Erniedrigung des P/O-Quotienten feststellen, was auf eine Beteiligung auch dieses Faktors an der oxydativen Phosphorylierung hindeutet. (Martius, C. 5. Coll. der Ges. f. physiol.Chem., Mosbach/Baden 1954, S. 143).

Die oxydative Phosphorylierung stellt heute eines der wichtigsten noch ungelösten Probleme der Biochemie dar. Auch bei der Lebercirrhose, einer Störung im Stoffwechselgeschehen, sind vielleicht die wesentlichsten ätiologischen Momente viel tiefer zu suchen, nämlich in den komplexen Vorgängen, die sich in und an der Zelle abspielen, vielleicht in einem physiologischen Ablauf der biologischen Oxydation.

5) Übergang einer Fettleber in eine Cirrhose

Popper und Schaffner lassen die Frage noch offen, ob die Fettleber zur Cirrhose führt, oder ob es sich bei beiden Zustandsbildern um einen Ausdruck gleicher Schädigung handelt. Glynn und Himsworth (67) sind der Ansicht, daß eine Cirrhose bei Mensch und Tier, die sich an eine Fettinfiltration nach toxischem Agentien anschließt, durch Gefäßstörungen zustande kommt. Die Kapillärwände verdicken sich im Bereich der stärksten Fettablagerung. Es entsteht das Bild einer Netzstruktur des Leberparenchyms. Die Leberbalkchen scheinen in das Netz der bindegewebig verdickten Kapillärwände eingesprengt zu sein. Werden die Leberzellen allzu stark mit Fett beladen, dann platzen die dünnen Zellwände, und mehrere Leberzellen fließen zu größeren Fettcysten zusammen, die vor allem im zentralen Läppchenbereich und rund um die portalen Verzweigungen zu sehen sind.

Aus den Cysten wird das Fett auf dem Blutweg abtransportiert, die Cysten kollabieren, die stehengebliebenen Teile des Stütz- und Bindegewebes legen sich aneinander und verdichten sich. Man sieht das Bild einer Fibrose. Die Cirrhose entsteht erst, wenn es zu entzündlichen Vorgängen kommt, die durch Verfettung ausgelöst werden mit Rundzellinfiltration, Fibroblasten- und Fibrocytenausbildung hauptsächlich im periportalen Raum. Daß bei der Verfettung eine entzündliche Reaktion vorhanden ist, sieht man, wenn man die Verfettung durch lipotrope Substanzen beseitigt. Dann beobachtet man im Leberpunktat, daß eine entzündliche Reaktion zurückbleibt, die vorher gar nicht so deutlich hervortrat. Auf diesem Boden der entzündlichen Reaktionen entwickelt sich die echte Cirrhose mit Pseudoacinusbildung und der Zerstörung der Läppchenstruktur.

Man unterscheidet 4 Typen der Septumbildung, die die fettige Leber in Cirrhose verwandeln.

1. Zentrale Septen. Sie bilden sich um fettige Cysten herum und breiten sich vom Zentrum in das lobuläre Parenchym aus. Wahrscheinlich gehen die Septen vom Zentrum aus, weil hier die Gebiete niedriger O_2 -Versorgung sind.
2. Periphere Septen strahlen sternförmig von Gebieten periportal-Entzündungsherde nach allen Seiten aus.
3. Intralobuläre Fibrose entwickelt sich im Gebiete fokaler Nekrose oder Regeneration.
4. Septen in Druckspalten zwischen Bereichen ungleichen Gewebsdruckes. Ihre Richtung ist nicht mit der lobulären Einteilung in Einklang zu bringen. Sie erscheinen als gerade Linien im Schnitt.

K L I N I S C H E

B E O B A C H T U N G E N

I. Allgemeiner Überblick

a) Die Entstehungsmöglichkeiten einer Cirrhose im Tierexperiment sind äußerst zahlreich und unterschiedlich in ihren Ergebnissen. Nicht alle Versuchsanordnungen lassen sich auf die Verhältnisse im menschlichen Organismus übertragen.

Die sichersten Relationen im tierischen Organismus ergeben sich vielleicht noch beim Alkohol, als cirrhogenem Moment. Beim Menschen scheinen doch noch viele andere Komponenten bei der Cirrhoseentstehung mitzuwirken.

b) Im Rahmen der klinischen Beobachtungen kann man an Hand der Literatur eine ähnliche Fülle von Entstehungsmöglichkeiten feststellen. Welche dieser Faktoren jeweils ätiologisch in Frage kommen, wird von Fall zu Fall verschieden sein. Man muß jedoch annehmen, daß selten oder nie nur ein einzelner Faktor für die Entstehung der Cirrhose angeschuldigt werden darf, sondern daß es sich um eine Summation einiger Faktoren handeln muß, damit eine Cirrhose gewissermaßen "ausgeklinkt" wird. Es kann natürlich auch möglich sein, daß z.B. schon eine cirrhogene Substanz (z.B. Alkohol) allein im Organismus verschiedene Dysregulationen im Stoffwechsel verursacht, die dann eine Cirrhose zur Folge haben.

II. Pathogenetische Faktoren

a) Ernährungsstörungen

(Eiweißmangel $\longrightarrow$ Kwashiorkor)

Brock (71) und Davies und Fuhrmann (72) beschreiben erstmals als klassisches Beispiel von Erkrankung der Leber und des Pankreas bei Ernährungsstörungen den Kwashiorkor. Der Name stammt aus der Ga-Sprache der Goldküste und bedeutet "roter Knabe".

Dieses Erscheinungsbild, das auch unter den Bezeichnungen "maligne Fehlernährung" und "fatty liver disease" bekannt ist, trat im 2. Weltkrieg im tropischen und subtropischen Afrika, Mittel- und Südamerika auf. Am häufigsten erkrankten Kinder zwischen 6 Monaten und 4 Jahren unter dem Bild einer verzögerten Allgemeinentwicklung und charakteristischen Dyspigmentierungen von Haut und Haaren, die der Krankheit den Namen gegeben haben. Die Kopfhaare röten sich. Da die Muttermilch der Afrikanerinnen halb soviel Methionin wie die der Europäerinnen enthält, folgert Fuhrmann, daß der Methioninmangel entscheidend für die Entstehung des Kwashiorkor gewesen sei. Wenn die Kinder abgestillt sind, werden sie sofort auf kohlehydratreiche, für sie unverträgliche Nahrung umgestellt, was eine Erschöpfung des Pankreas und anderer exkretorischer Drüsen, die besonders hohen Eiweißumsatz haben, zur Folge hat. Diese Drüsen verarmen zuerst an Eiweiß, und da die Aktivität der tryptischen, lipolytischen und glykolytischen Enzyme des Duodenalsaftes stark herabgesetzt ist, wird die Nahrung nicht mehr voll ausgenutzt. Die mangelhafte Eiweißnahrung schließt den Ring zu einem circulus vitiosus. Davies (74) zeigte, daß bei längerem Bestehen dieser Fehlernährung im Alter über 5 Jahre sich eine Cirrhose einstellt. Auch bei uns in der Pädiatrie ist der Mehlnährschaden als Ursache der kindlichen Leberverfettung bekannt. Er kann durch Eiweißnahrung behoben werden, wie Dolive (75) bewies. Man muß überlegen, ob nicht auch bei uns kindliche Cirrhosen auf dauernde Ernährungsschäden im Kleinkindes- und Säuglingsalter zurückzuführen sind. Beim Kwashiorkor entwickelt sich im Pankreas eine progrediente Fibrose bis zur Pankreascirrhose. Die Leber erleidet eine Fetteinlagerung von der Läppchenperipherie nach innen hin. Hier besteht ein Unterschied zu der primären zentroacinösen Verfettung bei toxischen und anoxämischen Leberschäden. Daß im fortgeschrittenen Stadium eine Leberverfettung mit Fibrose manchmal schon in kurzer Zeit direkt zur Cirrhose führen kann (73), wird von anderen Autoren angezweifelt; denn sie sind der Meinung, daß noch andere Faktoren wie Infektionen, Parasitenbefall und

evt. Alkohol aggravierend mitwirken müssen.

Ferner wurden in Jamaica, Indien und Ceylon viele infantile Cirrhosen gefunden als Ausdruck der eiweißarmen Ernährung. György stellte sogar in Westindien bei den Erwachsenen relativ weniger Cirrhosen fest als bei den Kindern und nimmt an, daß die niedrigere Kalorienzufuhr der Erwachsenen die Leber schütze. Die Schweizer Forscher Rilliet und Keil sahen während des 2. Weltkrieges einen Rückgang der Cirrhosen, offenbar, weil die Ernährung weniger Fett enthielt. Eindrucksvoll sind auch die Untersuchungen an Mangelernährten in Wuppertal bei nicht unerheblichem Eiweißdefizit über ein Jahr von Sherlock und Walse (77). Keine Anzeichen einer Nekrose, Cirrhose oder Fettablagerung waren sichtbar. So bleibt es zunächst noch unklar, warum solche offenbar in anderen Ländern wahrscheinlich als Ernährungs- und Mangelerkrankungen auftretenden Cirrhosen in Europa zumindest nicht auffällig häufig sind. Vielleicht übt eine eiweißreiche Ernährung einen Schutz aus, so daß die Leber gegen Infekte (verbesserte Antikörperbildung!), vielleicht gegen Gifte exogener und endogener Natur (Entgiftung durch Methionin und Cystin) mehr geschützt ist als bei eiweißarmer Ernährung. Wie man sich die Wirkungsmechanismen des Eiweißes im Stoffwechsel heute physiologisch-chemisch vorstellt, wurde bereits in dem Kapitel "Begünstigung der Entstehung einer Lebercirrhose durch Änderung der Ernährungsweise" erläutert. Wahli schließt aus Statistiken aus aller Welt, daß in China, Südafrika, Ostafrika, Indien, Ceylon und Java die Cirrhose am häufigsten verbreitet ist, also in Ländern, in denen Alkohol, z.B. als cirrhogene Substanz fast völlig ausscheidet. Hier kommen freilich neben der diskutierten Mangelernährung vor allem die in diesen Gegenden so häufigen Infektionen als ursächlicher Faktor - möglicherweise überwiegend - in Frage.

Eiweißmangel —→ Dystrophie

Bei Heimkehrern, die anamnestisch Dystrophieerscheinungen zu verzeichnen hatten, fanden Kalk und auch Gros chronische Leberschädigungen. Wie Hunger, Unterernährung und Eiweißmangel möglicherweise schädigenden Einfluß auf die Leber gewinnen könnten, wurde im Teil B III und B IV der Arbeit erörtert. Kalk (102) lehnt es zwar ab, eine endliche Fettleber mit einer 10 Jahre zurückliegenden Dystrophie in wahrscheinlichen, ursächlichen Zusammenhang zu bringen; denn die in der Periode der Mangelernährung verstärkten Fettablagerungen in der Leber müßten in der Zeit der Wiederauffütterung nach allen ex-

perimentellen Erfahrungen aufgelöst werden. Oder aber die über lange Zeit bestehende Fettleber hätte bereits in Fibrose und Cirrhose übergehen müssen. Nach einer über 5 Jahre bestehenden Fettleber müßten Veränderungen im Sinne einer Fibrose oder Cirrhose nachweisbar sein. Außer der chronischen Hepatitis und ihrer schwersten Folge, der Cirrhose, ist als Spätschaden der Heimkehrer die Narbenleber bekannt, die nicht nur Folge der durchgemachten schweren Hepatitis sein muß, sondern vielleicht auch allein auf dem Boden der Mangelernährung entstehen kann.

b) Infektionskrankheiten

In der älteren Literatur ist die Bedeutung der Infektionskrankheiten überschätzt worden. Die Abnahme der Infektionskrankheiten in neuerer Zeit hatte keine auffällige Abnahme der Cirrhose zur Folge, wenngleich exakt vergleichbare Zahlen schwer zu gewinnen sind.

1) Lues

Die Ansichten über die Genese einer Cirrhose aus einerluetischen Hepatitis heraus haben sich in den letzten Jahren geändert. N o n n e n - b r u c h und A x e n f e l d (78) sagen, daß es sich bei den "akuten Leberaffektionen im Verlauf einer Lues um eine Hepatitis epidemica bzw. um eine infektiöse hämatogene Hepatitis (homologous serum jaundice) handelt. Die Lues erzeugt selbst cirrhotische Prozesse. Das zeigen die typischen Veränderungen im Bereich von Gummien".

K a l k (57) glaubt, daß die Lues die Widerstandskraft der Leber herabsetzt, so daß der hepatitische Infekt ungehemmt ablaufen kann. Zurluetischen Schädigung kommt noch die toxische Schädigung der Parenchymzellen durch Arsen und Wismut hinzu. Der sogenannte Salvarsan-ikterus tritt klinisch in Erscheinung als Ausdruck einer Hepatitis, die K a l k gleichsetzt mit der hämatogenen infektiösen Hepatitis (Inoculationshepatitis). Es sind aber auch Fälle mit echter toxischer Schädigung der Leberzellen in Form schwerster Nekrosen ohne Anzeichen einer Hepatitis bekannt geworden. Eine Überempfindlichkeit, eine Allergie also, führt nicht zu Nekrosen! Gerade bei der mit Salvarsan behandelten Leber tritt eine besonders schwere Form der Hepatitis auf, die sogenannte cholangiolitische Form, die zu Übergang in die akute oder subakute Lebernekrose und damit zur Cirrhose neigt.

Kasuistische Mitteilungen besagen, daß das Zusammentreffen von Alkoholabusus und Lues, bei dem also ~~die~~ bereits infektiös geschädigte Leber

einer 2. Schädigung ausgesetzt wird oder umgekehrt, häufig zur Cirrhose führt. S h e r l o c k vertritt die Ansicht, daß Syphilitiker, mit Arsenderivaten behandelt, ihre Cirrhose auf dem Boden einer Serumhepatitis erwerben. H a m b r i c k und S m i t h (79) beschreiben die Spätsyphilis der Leber (also offenbar die Gummenleber) und als Komplikation die intrahepatische Einengung des Portalkreislaufes mit dem Banti-Syndrom als Folgeerscheinung.

Es bleibt als Résumé: Eineluetische Hepatitis allein als Folge derluetischen Infektion ist denkbar, aber in ihrer Existenz umstritten. Gummenbildung, ein seltenes Ereignis, vermag gelegentlich durch Druckwirkung über eine örtliche Schädigung hinaus zur Ursache einer diffusen Lebercirrhose zu werden.

2) Tuberkulose

Die Tuberkulose wird von einigen Autoren als Ursache der Fettleber angeschuldigt, von anderen wiederum abgelehnt. E p p i n g e r sieht nur die allergisierende Bedeutung der Tbc und verhält sich hinsichtlich der ätiologischen Zusammenhänge zurückhaltend. D' A l l e s a n d r o betrachtet giftige Produkte, die sich während der chronischen Tbc in tuberkulösen Herden bilden, als Ursache für die Proliferation der präkollagenen Elemente (Gitterfasern) des Stützgewebes; es würden somit Bedingungen für das Zustandekommen einer Cirrhose geschaffen. Es werden auch Zustandsbilder beschrieben, die einer diffusen Hepatitis entsprechen: Nicht ganz typische Tuberkel lagen in die Leber eingestreut. Man nahm an, daß der Tuberkelbazillus eine Lebercirrhose hervorrufen könne, vorausgesetzt, daß seine Virulenz abgeschwächt sei und nicht in zu großem Maße zur Wirkung komme; aber auch Alkohol könne, so behauptet man, in diesem Fall insofern eine Rolle spielen, als in einer durch Alkohol fettig degenerierten Leber sich der Bazillus leichter festsetzen könne als in einer gesunden. Die Cirrhose tuberkulösen Ursprungs ist also häufig eine "Komplexerkrankung", bei der man das Wort Claude Bernards bedenken mag: "le microbe c'est rien, le terrain c'est tout!" - in der neueren Literatur wird die Tbc häufig als Ursache der Fettleber angeschuldigt. Ob jedoch bei der Entstehung der Fettleber die tuberkulösen Toxine oder die unspezifischen Zersetzungsprodukte des körpereigenen Eiweißes eine Rolle spielen, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Die veränderten Resorptionsbedingungen im geschwürig veränderten Dünndarm und die daher mangelhafte Ernährung (ungenügende Eiweißzufuhr, Vitaminmangel, Defizit an lipotropen Stoffen) mag auch hier in Anlehnung an die Fettleberentstehung bei Alkoholikern an eine gestörte

Funktion der Phospholipidsynthese denken lassen. Eine pharmakotoxische Verfettung durch die Tuberkulostatica kann bei der heute üblichen Dosierung ausgeschlossen werden. Endlich ist daran zu erinnern, daß die chronische Entzündung der Tbc eine Gammaglobulinvermehrung hervorzurufen vermag, die dann nur allzu leicht als Zeichen einer Leberschädigung fehlgedeutet werden kann.

3) Morbus Weil

Die Weil'sche Krankheit, hervorgerufen durch die Spirochäta icterogenes, führte nicht immer zu einer Leberbeteiligung. Es kann jedoch zu entzündlichen Veränderungen an der Leber kommen; eine Hepatitis, hervorgerufen durch die Anwesenheit der Spirochäten selbst und das Spirochätoxin, das auch eine Hämolyse bewirken kann. Es herrschen alle Zeichen der schweren, akuten Entzündung und einer gleichzeitigen Glomerulitis der Nieren. Die strukturellen Veränderungen der Leber sind unspezifisch und können bei jeder Infektionskrankheit gefunden werden. Mehr als bei anderen Intoxikationen wird eine diffuse Degeneration der Leberzellen und eine Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen beobachtet. Das Wegsickern der Galle aus den Gallenkanälchen ist der auffallendste Befund. Eine Verfettung oder zurückbleibende Cirrhose ist in der Literatur nicht beschrieben worden (80).

4) Kala-Azar

Das gesamte RES einschließlich der Kupffer'schen Sternzellen ist befallen. Die vergrößerten, Hämosiderin enthaltenden Kupffer'schen Sternzellen springen in das Lumen vor und sollen so zu einer Störung im Leberblutstrom führen können, die wiederum eine zentrale Läppchennekrose, fettige Degeneration und Leberschwellung mit sich bringen könnte. Die Leberzellen enthalten in schweren Fällen Flagellaten und zeigen degenerative Veränderungen. Über die Verfettung kann es bei zusätzlicher Infektion oder Entzündung auch zu einer Cirrhose kommen.

5) Malaria

P o p p e r (8) hält den Effekt des Malariaplasmodiums auf die Leber für so gering, daß sie nur in späten Stadien im Mittelpunkt des klinischen Interesses steht, wenn sich eine Cirrhose vermutlich nach wiederholten Attacken entwickelt. Die Leberbeteiligung hängt ab von der Schwere der Infektion und vom Plasmodium. Biopsisch ist die Leber in manchen Fällen normal, in anderen sieht man eine unspezifische reaktive Hepatitis mit geschwellenen Leberzellen, die Degenerationerscheinungen zeigen, mit vielen Mitosen und mit Hämosiderinablagerungen in den

Kupffer'schen Sternzellen, die in die Sinusoide vorragen und sie oft versperren. Die Leberzellen sind frei von Pigment und Parasiten, gelegentlich trifft man eine fettige Degeneration an. Bei der fulminanten Malaria sind die Erys in den stark blutgefüllten Lebersinusoïden mit Parasiten übersät. Der Ikterus soll durch den vermehrten Blutzerfall (hämolytischer Ikterus) bedingt, nicht durch die Leberzellschädigung im Sinne eines hepatozellulären Ikterus hervorgerufen sein. Deutlich abgeschilferte Kupffer'sche Sternzellen oder andere Zellen des RES sind in den Sinusoïden zu finden. Nach **S h e r l o c k** (81) kommt es bei der Malaria zu einer generellen reticuloendothelialen Reaktion, Nekrose, Fibrose und die entstellte Leberzellstruktur seien unauffällig. **A n d r e w** (82) beschreibt zwar eine weitausgedehnte zentrale Nekrose, so beim Schwarzwasserfieber. **M a e g r a i t h** und **A n d r e w** (83) führen diese Nekrose auf Grund eingehender Untersuchungen auf einen Schockeffekt und eine Störung der lobulären Zirkulation durch vergrößerte Kupffer'sche Sternzellen, verklumpte Erys und durch Verlegung der V. centralis zurück. Vielleicht ist diese Nekrose nur eine Veränderung, die subfinal oder post mortem eintritt (80). Wiederholte Malariaattacken werden gelegentlich für die Entstehung einer Leberfibrose verantwortlich gemacht. Das Vorkommen einer reinen Malaria-Cirrhose hält **P o p p e r** jedoch für zweifelhaft. Er ist genau wie **S h e r l o c k** (81), **A s h** und **S p i t z** (84) der Ansicht, daß andere hepatotoxische Komponenten z.B. Virushepatitis und Ernährungsfaktoren die Hauptrolle für die Entstehung einer Cirrhose nach Malaria spielen. Auch aus statistischen Angaben ist kein direkter Zusammenhang Malaria-Cirrhose zu erkennen.

6) Schock

Man beobachtet bei einem allergischen Schockzustand makroskopisch eine normale Leber, histologisch sieht man jedoch Nekrosen, die gewöhnlich zentrilobulär liegen. Fettige Veränderungen fehlen; dagegen sind die Kernanomalien in der nekrotischen Zone charakteristisch: Pyknose, Auflösung und Schwund. Dauert der schwere allergische Schock länger als 24 Stunden, dann sollen die Lebernekrosen bestehen bleiben; bei Schockzuständen von einer Dauer unter 10 Stunden soll eine Lebernekrose nicht zustande kommen. Der Blutdruckabfall im Schock soll das *primum movens* für die Nekrose sein.

7) Morbus Bang

Der Morbus Bang (daneben das Maltafieber, der Morbus Boeck, die Tbc

und die Lymphogranulomatose) stellt den Prototyp der granulomatösen Erkrankung der Leber mit Neigung zur späteren Cirrhose dar.

L ö f f l e r spricht von einer verschiedenen Disposition des Menschen als Wirt im Sinne eines konstitutotropen Faktors, der bestimmt, ob sich der Erreger vorzugsweise in der Leber oder in der Milz ansiedelt. Bei der granulomatösen durch Erreger bedingten Hepatitis sieht man in den Leberläppchen typische Granulome mit Knötchen aus Rundzellen, Epitheloidzellen und Langerhans'schen Riesenzellen und zentrale Nekrosen, ferner Bindegewebsneubildungen in den periportal-feldern und im intralobulären Bindegewebe, wo Leberzellen zugrunde gegangen sind, Gallengangswucherungen und Aktivierung der Kapillarwandzellen. Diese Krankheit neigt ausgesprochen zur Mesenchymreaktion mit Einbruch von Fibroblasten und Fibrozyten in das Läppchen. Die Entwicklung zur Cirrhose geht schließlich wie nach der Hepatitis mit Pseudoacinusbildung einher.

8) Infektiöse Mononucleose

Die durch Viren verursachte Hepatitis (etwa bei infektiöser Mononucleose) führt nach der Anschauung von B e c k m a n n fast nie zur Cirrhose. L e i b o w i t z und B r o d y (87) behaupten das Gegenteil. Sie machen neben dem "toxipathischen Faktor" der Virustoxine noch einen "trophopathischen Faktor" infolge ungenügender Ernährung bei dieser Infektionskrankheit für die Cirrhoseentstehung verantwortlich. K a l k (57) fand im Leberpunktat inzwischen 3 infektiöse Mononucleosen, bei denen Erkrankungen am RES und auch wie bei der Hepatitis epidemica Nekrosen des Leberepithels zur Beobachtung kamen. Demnach ist bei einem schweren Verlauf der Hepatitis bei Mononucleose der Übergang zur Cirrhose evt. möglich.

9) Hepatitis epidemica

E p p i n g e r sieht als Hauptursache diejenige Hepatitis an, die nur mit geringen Symptomen einhergeht (anikterische Hepatitis) und daher vernachlässigt wird, so daß es oft die anatomisch und klinisch nicht besonders schweren Fälle, die "schlampigen Fälle" sind, die eine chronische Verlaufsform nehmen und in Cirrhosen übergehen. Faktoren, die die Prognose einer Hepatitis verschlechtern und den Übergang in eine Cirrhose fördern, sollen die folgenden sein:

1. Virulenz des Erregers
2. mangelnde Durchseuchung
3. körperliche Bewegung
4. Mangelernährung

- a) Hunger
- b) eiweißarme Kost
- c) Vitaminmangel

5. Gifte: Alkohol, Arsen, Atophan, Narkotika, Schlafmittel, Pilzgifte, CCl_4 , Sulfonamide.

6. Infekte:

- a) hepatrope Infektion:
infektiöse Mononucleose, Viruspneumonie,
Amöbiasis;
- b) andere Infekte:
Anginen, Pneumonie, Ruhr;
- c) Impfungen

7. Eiweißzerfall

- a) Verwundungen und Verbrennungen
- b) Operative Eingriffe
- c) Bluttransfusionen
- d) Fiebertherapie, Frischzellentherapie
- e) allergische Reaktionen

8. Thyreotoxikosen, Hyperinsulinismus

9. Stoffwechselstörungen (Diabetes)

10. Gravidität

11. O_2 -Mangel: Anämien, CO-Vergiftung, card.Stauung, Höhenflug

12. von früher bestehende Leberschädigungen z.B. durch

- a) Cholecystitis bzw. -lithiasis
- b) häufige Narkosen
- c) chronische Eiterungen
- d) Allergien

Bei Berücksichtigung der oben angeführten Momente, die ein Chronischwerden der Hepatitis begünstigen, muß man sich fragen, wie es überhaupt zur chronisch fortschreitenden Entzündung kommen kann, wobei der ursprüngliche Erreger gewiß keine Rolle mehr spielt. Hier gerät man in das Problem der hyperergischen Entzündung und kommt auf die Frage, ob nicht Autoantikörper entstehen, die die Reaktion weiterhin unterhalten.

Nach K a l k entsteht die posthepatitische Cirrhose über die

- große rote Leber
- ↓
- große weiße Leber
- ↓
- große bunte Leber
- ↓
- Höckerleber
- ↓
- C i r r h o s e

Mikroskopisch sieht man anfangs periportale Rundzelleninfiltrate, Aktivierung der Kapillarwandzellen mit Schwellung und Ablösung und Schädigung einzelner Leberzellen bis zur Nekrose. Meistens bilden sich die Veränderungen bei der Hepatitis epidemica innerhalb von 6 Wochen zurück, manchmal ist der Verlauf auch anders: Die periportalen Infiltrate bleiben bestehen, ebenso die Aktivierung der Kapillarwandzellen und der Kupffer'schen Sternzellen, die periportalen Felder werden breiter, die Rundzellen und Fibroblasten und Fibrozyten breiten sich aus als periacinöse Infiltrate und dann als intralobuläre Infiltrate. Diesem Stadium der intralobulären Infiltration braucht keine Nekrose vorauszugehen. Auch der Ernährungsfaktor ist bei dem Übergang der Hepatitis epidemica zur Cirrhose zu berücksichtigen. Bei Untersuchungen an östlichen Völkern stellte sich heraus, daß die chronische Unterernährung mit Eiweiß vor allem und die Glycogenarmut der Leber eine auftretende Hepatitis epidemica schneller zur chronischen Verlaufsform und zur Cirrhose werden lassen als bei westlichen Völkern.

Die Bedeutung der akuten Hepatitis in der Ätiologie der Cirrhose bleibt trotz alledem ungewiß! R a t n o f f und P a t e k befassen sich mit einer Alkoholikergruppe in New York. Von 356 Lebercirrhosen traten anamnestisch nur in 6,5% der Fälle Hepatitis auf! -

10) Allergie

Rein allergische Schädigungen der Leber sind möglich und auch tierexperimentell bewiesen. Inwieweit allergische Reaktionen und Entstehungsmechanismen für die Klinik der parenchymatösen Leberschäden in Frage kommen, muß tierexperimentell geklärt werden.

Der anaphylaktische Schock bei Hunden und auch bei Meerschweinchen bleibt aus, wenn vor Reinfektion die Leber aus dem Gesamtkreislauf ausgeschaltet war. Die Leber spielt bei akutem allergischem Geschehen eine aktive Rolle, wozu die intakten Leberzellen Voraussetzung sind. Die morphologischen Veränderungen, die man im allergischen Tierexperiment an der Leber findet, sind wechselnd und verschieden in der Stärke und Ausdehnung. Kapillarerweiterungen und primäre Endothelreizung sind sichtbar; aber auch die Leberzelle selbst kann atrophisch und stellenweise völlig nekrotisch werden. Ferner werden Rundzellinfiltrationen im periportalen Gewebe und Fibroblastenproliferation und Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen beobachtet.

Die Allergieversuche von J o a n u v i c s zeigen Zellverfettung und stellenweise völlige Zerstörung des Parenchyms, das durch Bindegewebswucherungen, Gallengangsproliferation und abgeschnürte Leberacini ersetzt war.

Zusammenfassend ergaben die Tierexperimente, daß Allergieversuche die Leber der gesunden Tiere so verändern können, daß eine gestörte Leberfunktion und morphologische Veränderung im Sinne der Cirrhose die Folge sein können. Das Tierexperiment bestätigt sich auch beim menschlichen Organismus, wenn er unter gleiche Bedingungen gerät. Beweisend für die Möglichkeit allergischer Leberschädigung ist der 1923 geschriebene Fall eines 8 jährigen Mädchens, das nach erstmaliger Seruminjektion an Schockerscheinungen erkrankte und starb. Die Obduktion ergab: Parenchymatöse Leberveränderung. Das Kind hatte an Pferdeasthma gelitten und war offenbar gegen Pferdeeiweiß ideosynchronisch. Es bestehen noch weitere klinische Studien hinsichtlich der Beziehungen der Cirrhose zu den allergischen und Kollagenerkrankungen: S c h m a n g l e r (89) weist 1939 auf die Bedeutung der allergischen Reaktionen in der Genese der Cirrhose hin, da sich allergische Reaktionen und Kollagenerkrankungen im Bindegewebe und im RES der Leber abspielen. B r i e l m a n n (90): Die Plasmazellvermehrung bei der Cirrhose weist auf die Bedeutung der Antikörperbildung für die Ätiologie der Cirrhose hin. L o n g (91): Bei Infektion und Kollagenerkrankungen soll die mangelnde Albuminbildung der Leber durch ein Aminosäuredefizit eine Leberschädigung wie beim Hungerzustand hervorrufen. Eine postdystrophische Cirrhose kann die Folge sein. Über gemeinsames Vorkommen von Störungen der Leberfunktion und Hauterkrankungen berichtet R u h r m a n n (92).

11) Amöbenruhr

Bei der Amöbenruhr tritt eine Hepatitis als Begleiterscheinung auf mit einer charakteristischen Vacuolisierung des Protoplasmas der Leberzellen, die man weder bei Malaria noch bei Hepatitis epidemica beobachtet. Ob die Amöbenhepatitis in Cirrhose übergeht, ist noch nicht entschieden. W a h i (86) behauptet anhand seiner Statistiken bei der indischen Bevölkerung über die Relation Amöbiasis-Cirrhose, daß vornehmlich Ernährungsschäden die Cirrhoseentwicklung begünstigen. Daß unter den Tropenkrankheiten nur jahrelang chronische ins Tertiärstadium führende Tropeninfektionen wie z.B. Lepra und Bilharziose zur postinfektiösen Cirrhose führen können, ist die Ansicht H ö r i n g s (88).

c) Stoffwechselstörungen

1) Diabetes mellitus

K a l k fand bei seinen Diabetikern gehäuft Cirrhosen. Dieses Zusammentreffen wird von L ö h r und R e i n w e i n (93) auf Grund ihrer Erfahrungen bestritten. K a l k beobachtete überhaupt, daß sich auf einer diabetischen Stoffwechsellaage, bei der meistens auch eine Fettleber anzutreffen ist, gehäuft Cirrhosen entwickeln, wenn noch andere toxische Faktoren oder Mangelernährung hinzukommen.

2) Thyreotoxikose

Bei innersekretorischen Störungen (Basedow, Myxödem), aber auch bei Psoriasis, einer Stoffwechselkrankheit, beschreibt K a l k Fettlebern. Gerade auf die Bedeutung der innersekretorischen Störungen, besonders der Thyreotoxikose für die Leber wiesen A s s m a n n und R ö s s l e (94) erstmals hin. L i c h t m a n n (95) stellte die Hypothese auf, daß die Grundkrankheit eine tiefgreifende Stoffwechselstörung verursache, den Kohlehydratstoffwechsel und den Eiweißhaushalt umfassend. Der daraus resultierende Mangel an lebenswichtigen Thioaminosäuren (Methionin und Cystin) würde zu einer Leberverfettung führen, auf die sich u.U. eine Cirrhose aufpfropfen könne. M y e r s (96) stellte bei der Hyperthyreose einen erhöhten O_2 -Verbrauch im Splanchnicusgebiet und damit erhöhte arteriovenöse O_2 -Differenz im Lebergefäßgebiet fest und erklärte die Leberschädigung bei Hyperthyreose mit dieser Hypoxämie, die auch von anderen Autoren als leberschädigende Komponente anerkannt wird. G u g e und R u t i s h a u s e r (97) erzeugten beim Kaninchen durch Thyroxin einen Hyperthyreodismus und eine Leberatrophie, die bei geringer Ausbildung reversibel war und bei starker Ausbildung eine Fibrose hinterließ. Die Narbenprozesse spielten sich allgemein bei der Basedowleber hauptsächlich an den Pfortaderästen ab im Gegensatz zur Stauungsleber, bei der die sublobulären Venen beteiligt sind.

3) Thesaurismosen

H ä m o c h r o m a t o s e

Bei den Thesaurismosen handelt es sich um vermehrte Ablagerung von Stoffwechselprodukten in der Leber infolge bestimmter Stoffwechselstörungen. Die wichtigste Thesaurismose ist die Hämochromatose. Pathologisch-anatomisch beobachtet man eine Ablagerung von Eisen in Form des Hämosiderins in der Leber infolge vermehrter Eisenresorption aus dem Darm. Der Name Hämochromatose ist irreführend, sinnvoller spricht

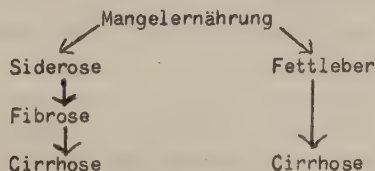
man von der "Siderophilie". Man unterscheidet 4 Formen der Siderophilie:

1. konstitutionell bedingte Form (familiäres Vorkommen)
2. erworbene Form primäre Siderophilie
3. die sich auf dem Boden einer Cirrhose entwickelnde Form sekundäre Siderophilie
4. Die Form, bei der sich die Siderose im Anschluß an viele Transfusionen entwickelt Transportsiderose

Es ist wichtig, sich den Wirkungsmechanismus der Eisenablagerung in der Leber klar zu machen, bevor man auf die Entstehungsmöglichkeiten einer Cirrhose durch Hämochromatose eingeht. S c h w i e t z e r (99) stellte bei lange Eiweißunterernährten eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber fest und nimmt an, daß die Verbindung des Eisens mit dem spezifischen Eiweißkörper, dem Apoferritin zu Transferrin, der Transportform des Eisens im Blut nicht zustande kommt, so daß das Eisen im Depot liegen bleibt. Physiologischerweise ist das Eisen in der Depotform als Ferritin (ebenfalls eine Eisen-Eiweißverbindung) in der Leber abgelagert, das aber bei analytischer Untersuchung keine Eisenreaktion ergibt, während Hämosiderin bei Gesunden überhaupt nicht nachweisbar ist. Das Eisen, das zur Blutbildung nötig ist, muß aus dem Ferritin mittels Apoferritin in Transferrin übergeführt werden. Bei Schädigung der Leber durch Eiweißmangel oder bei Cirrhose ist die fermentative Synthese des Apoferritins nicht möglich. Gleichzeitig erscheint ein Teil des im Ganzen vermehrten Depoteisens als Hämosiderin, das analytisch die Eisenreaktion gibt.

Man kann einerseits die Siderose als Cirrhoseursache betrachten und andererseits die Cirrhose als Ursache der starken Eisenablagerung; denn auch bei toxischer Schädigung der Leber durch Alkohol beobachtet man eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber.

Nach S h e r l o c k (81) bewirken die vermehrten Eisenablagerungen eine Fibrose, die sich radiärwärts ausbreitet. Es treten Gefäßshunts auf zwischen der V. portae und der Lebervene, die das Blut um die regenerativen Leberzellknoten herumleiten; dieser Vorgang kann seinerseits zur weiteren Nekrose im Zentrum des Knötchens führen.



Ob die Cirrhose durch das Moment der Speicherung oder als Folge der Mangelernährung eintritt, läßt sich nach Beckmann's Ansicht nicht entscheiden.

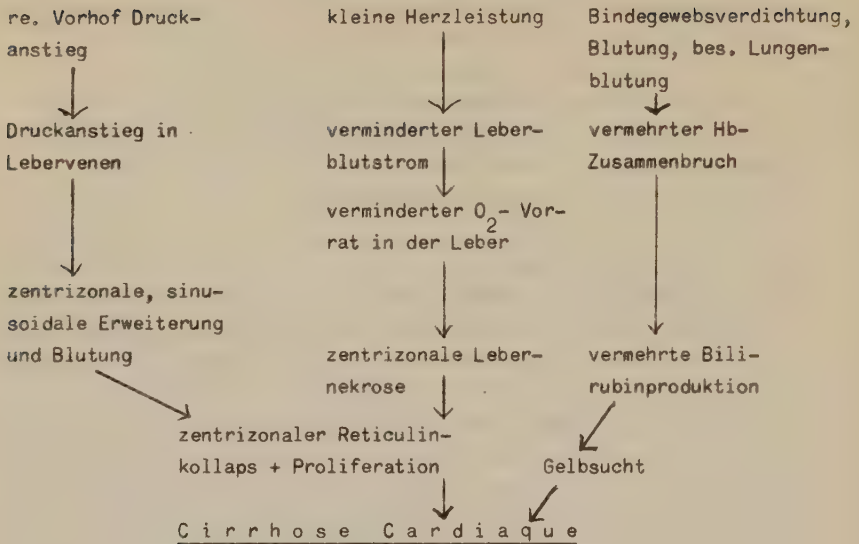
Morbus Wilson (= hepatolentikuläre Degeneration)

Die Cirrhose ist ein konstanter Befund beim Morbus Wilson. Die chronische Verlaufsform dieser Erkrankung beginnt sehr wahrscheinlich mit einer Leberaffektion, die aber nicht selten unbemerkt bleibt. In dieser ersten Phase der Krankheit, die durch Erbrechen und Unfälle von Diarrhoe und Fieberschüben gekennzeichnet ist, findet man meistens eine deutlich vergrößerte, harte Leber und einen Milztumor. In der zweiten Krankheitsphase, die sich über Wochen bzw. Jahre erstreckt, normalisieren sich die pathologischen Leberfunktionsproben, die Leber und die Milz schrumpfen. Während der dritten Phase, der neurologischen Phase, überwiegt nur selten das hepatische Element. Um nun die pathogenetischen Zusammenhänge dieser Kupferstoffwechselkrankheit zur Cirrhose zu klären, müssen folgende Befunde in ihrer ätiologischen Bedeutung für die Cirrhose diskutiert werden. Bei den Wilson-Patienten besteht meist eine konstante Hyperaminoacidurie, die fast alle Aminosäuren umfaßt. Die Herabsetzung der tubulären Rückresorption von Aminosäuren ist die Ursache. Die Anomalie im Kupferstoffwechsel kann eine vermehrte Aminosäureausscheidung auslösen, die wiederum eine Leberschädigung zur Folge hat. Es ist bewiesen, daß die Aminosäureneliminierung der Leberstörung vorausgeht. Man konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Schwere des Leberprozesses und der Höhe der Aminoacidurie feststellen. Der Kupfergehalt in der Leber ist bei der Wilson-Cirrhose von 4-20 mg% auf 40-160 mg% erhöht. Das Serum-Kupfer ist erheblich erniedrigt, denn 96% des gesamten Serumkupfers ist beim Gesunden an Caeruloplasmin, einen Eiweißkörper gebunden, die restlichen 4% sind locker an Plasmaalbumine angelehnt. Beim Wilson ist die erste Fraktion erniedrigt, da Caeruloplasmin fehlt oder vermindert ist, die zweite Fraktion ist erhöht. Aber auch bei üblicher Cirrhose fand man (100) deutliche Erhöhung des Kupfergehaltes, weil die cirrhotische Leber nicht mehr in der Lage ist, Kupfer auszuschcheiden. (Vgl. experimentellen Teil S.14). Der primäre Defekt muß die Leber treffen (wahrscheinlich spielt hier Eiweißmangel auch wieder eine Rolle), die unfähig wird, Caeruloplasmin zu synthetisieren. Sein Mangel verhindert die ausreichende komplexe Bildung des mit der Nahrung aufgenommenen und vielleicht sogar

verstärkt resorbierten Kupfers, der nun, locker gebunden an andere Proteine (Plasmaalbumin), in das Gewebe, den Liquor und Urin abgegeben wird. Das im Gewebe sich ansammelnde Kupfer wirkt toxisch und setzt irreversible Schädigungen in der Leber (Cirrhose) und im Gehirn (Erweichung des Putamen). Die Schädigung der Tubuli durch die Kupferstoffwechselstörung mit der Aminoacidurie als Folge und mangelnde Eiweißzufuhr verstärken einander, obwohl die Aminosäurenausscheidung vor der Leberaffektion gegen ein Eiweißdefizit als primär schädigendes Agens sprechen würde.

4) Cirrhose cardiaque

Beim Rechtsversagen des Herzens kommt es nach langdauernder unterer Einflußstauung zur Cirrhose cardiaque. Die Leber ist vergrößert; auf der Schnittfläche sind die Lebervenen erhaben sichtbar. Der O_2 -Gehalt in der V. hepatica ist niedriger als normal. Der Lebervenenendruck steigt an - analog zum Druckanstieg im rechten Herzen. Das Minutenvolumen des Herzens sinkt und damit der Blutdruck. Die Hypoxämie der Leber bedingt zentrizonale Nekrosen. Dann folgt eine zentrizonale Retikulinproliferation, die V. centralis erfährt eine fibröse Wandverdickung (Phlebosklerose). Es bilden sich Bindegewebsbrücken zwischen den Vv. centrales und den zentralen Zonen der angrenzenden Bezirke. Die portalen Bereiche sind von einem fibrösen Bindegewebsring umgeben, der von einer V. centralis zur anderen reicht. Bei schweren Fällen werden auch Rundzellinfiltrationen, Gallengangswucherungen und Fibroblastenproliferation beobachtet bis zum Vollbild einer Cirrhose hin. Pathologisch-anatomisch ist die Cirrhose cardiaque durch die deutliche zentrizonale Fibrose charakterisiert, wobei sich die Nekrose vom Zentrum zur Peripherie ausbreitet. Es ist die Frage, ob die zentrizonale Veränderung durch die Stauung nur rein mechanisch bedingt ist. Eigentlich könnte sich ja der Druck durch Verteilung auf die V. hepatica - Lappchen - V. portae ausgleichen. **D i e t r i c h** (98) stellt zur Diskussion, ob die Stauung allein eine Bindegewebsproliferation erzeugen kann, oder ob nicht infektiöse oder toxische Faktoren hinzukommen müssen. Ein Schema aus dem Buch von **S h e r l o c k** (81) Fig. 130 soll den möglichen Zusammenhang einer cardialbedingten Gelbsucht und Cirrhose noch einmal zusammenfassen:

Rechtsversagen des Herzen

d) Magen-Darmstörungen

Eppinger hält den intestinalen Faktor bei der Entstehung vieler, wenn nicht der meisten Cirrhosen für ausschlaggebend, konnte er doch durch Nahrungsmittelgifte (Amine) experimentell Cirrhosen erzeugen. Die Annahme ist sicher berechtigt, daß auch bei der menschlichen Cirrhose aus dem Darm kommende Gifte wirksam sein können. Denn bekanntlich gehört zu den wichtigsten Funktionen der Leber, die im Verdauungstrakt aufgenommenen Gifte, ob sie nun durch die Nahrung in den Darm gelangten oder durch Verdauungsvorgänge entstanden sind, zu entgiften. Über die Cirrhosehäufigkeit bei

Gastroenteritiden

auf Alkoholbasis und bei chronischen Entzündungen im Abdomen wurde bereits eingegangen. In gleicher Weise hält de Raadt das Darmammoniak für ein toxisches Agens, das durch die Leber größtenteils in Harnstoff umgesetzt werden muß. Alle Umstände, die diesen Umsatz vergrößern, führen zur Cirrhose. Eine mangelhafte Tätigkeit der Darmmuskeln, vor allem des Dünndarms, führt zu einer venösen Stase, nicht nur in der Darmschleimhaut, sondern auch in der Pfortader und in den Leber-

kapillaren (102).

Durch künstliche Erregung der Dünndarmperistaltik kann man eine prallgefüllte Gallenblase und eine angeschwollene, "angeschopte" Leber zum Abschwellen bringen. Es wird daher jede Verlangsamung der Peristaltik im Dünndarm eine Gallestauung in der Gallenblase und Leber zur Folge haben. Die Trägheit des Dünndarms erleichtert den Darmbakterien die Ausbreitung bis zum Duodenum und zur Gallenblase und zur Leber. Diese ascendierende Infektion als Ursache der Cholangitis und evt. der Hepatitis stellt eine der schwersten Komplikationen auch während der Cirrhose dar. Eine abnorme Keimbesiedlung des Duodenums findet man auch bei der Anacidität nach Magenresektionen und bei sonstiger histaminrefraktärer Anacidität. Der Darmträgheit zufolge wird die Leber ständig unzureichend ernährt und mit Zersetzungsprodukten (Ptoaminen und Enterotoxinen) aus dem Darm vergiftet. Der ungünstige Einfluß einer Sekret- und Blutstauung, unter dem sich die Leber bei Dünndarmatonie befindet, ist weiterhin ein Moment, das allein schon genügen würde, einen Reizzustand hervorzurufen (so auch bei anderen drüsigen Organen).

Daß sich im Anschluß an einen länger dauernden bakteriellen Infekt der Gallenwege eine Cirrhose entwickeln kann, ist klar!

Auch bei der Colitis ulcerosa, möglicherweise auch einer Folgeerscheinung chronischer Darmatonie, wird die Leber ständig von Bakterien und Toxinen, die im venösen Blut vom ulcerösen Colon aufgenommen werden, beeinträchtigt. Da auch noch bei diesem Krankheitsgeschehen Unterernährung durch beeinträchtigte Absorption aus dem Darm zu berücksichtigen sind, ist es nicht verwunderlich, daß alle diese Faktoren an der Leber fettige Veränderungen, Fibrose, vielleicht auch präcirrhotische Erscheinungen hervorrufen können, was K i m m e l s t i e l , L a r g e und V e r n e r (103) in 40% der Autopsien bei Patienten mit Colitis ulcerosa beobachtet haben. Verstreute lokale Lebernekrosen mit entzündlichen Zellreaktionen in der Umgebung können als Resultat von bakteriellen Embolien aus dem ulcerierten Colon betrachtet werden. K l e c k n e r und Mitarbeiter (104) sehen die entzündlichen Veränderungen im portalen Bereich der Leber als Reaktion auf die Absorption toxischer Stoffe durch das Colon an.

e) Konstitution

Gewiß spielt auch die Konstitution eines Organismus in jede Lokalisierung

eines Krankheitsgeschehens mit hinein. C h v o s t e k sprach vom "Bindegewebsmenschen". Das soll gewiß so interpretiert werden, daß eine mesenchymale Schwäche an bestimmten Organen einen locus minoris resistentiae für alle möglichen schädigenden Einflüsse darstellt. Vielleicht darf man auch von einer konstitutionsbedingten Parenchymanlage sprechen, die sich unter beispielsweise toxischem Einfluß als schwach oder resistent erweist.

III. Eigene klinische Beobachtungen

Aus dem Krankengut der Jahre 1954 - 1959 an der II. Medizinischen Klinik in München konnte ich anhand der Krankengeschichten 165 Fälle von Lebercirrhose bzw. Präcirrhose erfassen.

Es würde zu weit führen, die Anamnese und den Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten eingehend zu beschreiben. Deshalb möchte ich mich damit beschränken, nur die wesentlichsten anamnestischen Faktoren in der Genese der Lebercirrhose und anschließend die Diagnose zu bringen.

Zehn Fälle scheiden in der Betrachtung aus, da die Anamnesen zu lückenhaft waren bzw. keinen Aufschluß über die Pathogenese der Cirrhose gaben.

Erläuterungen

Die eingeklammerten Daten jeweils neben dem Namen des Patienten geben die Behandlungszeit an.

1) Wörner, H. (21.1. - 13.3.54)

Anamnese: 32jähriger Kraftfahrer
 Lues und Neosalvarsankuren
 Chronische Cholangitis
 Mittelschwere Hyperthreose

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte kleinhöckrige Cirrhose

2) Christmann, O. (28.6. - 30.7.54)

Anamnese: 49jähriger Geschäftsführer
 schwerer Alkoholabusus (8 Glas Bier und Schnaps)
 chronische Cholecystitis

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Laennec'sche Cirrhose

3) Birol, A. (29.3. - 30.3.54)

Anamnese: 48jähriger Schreiner
 Hämochromatose
 Flecktyphus
 Erysipel
 Typhus abdominalis
 Hungerdystrophie

Enddiagnose: gesicherte Cirrhose

4) Franz, Th. (16.6. - 14.7.54)

Anamnese: 70jähriger Landwirt
 schwere Hepatitis epidemica
 schwerer Alkoholabusus (5-7 Halbe Bier tgl.)
 Ulcus-Leiden

Enddiagnose: gesicherte Cirrhose

5) Greifenstein, M. (9.2. - 13.2.54)

Anamnese: 66jähriger Dipl.-Ing.
 Chronische Cholostase durch Duodenaldivertikel

Enddiagnose: Präcirrhose

6) Kern, M. (16.10. - 29.11.54)

Anamnese: 65jähriger Betriebswirt
 Chronische Cholangiolitis
 von Ösophagusvarizen durch Infektion mit Friedländer Bakterien ausgehende Mediastinitis

Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose

- 7) Speck, A. (11.10. - 25.11.54)
 Anamnese: 72jähriger Rentner
 schwerer Alkoholabusus
 Chronische Rechtsinsuffizienz
 CO-Vergiftung, schwer
 Hyperthyreose
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 8) Hoch, L. (20.11. - 21.12.54)
 Anamnese: 62jähriger Oberaufseher
 schwerer Alkoholabusus (4 l Bier tgl.)
 schwere chron. Cholelithiasis und Cholecystitis
 Ulcus-Leiden
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 9) Meyer, M. (5.9. - 5.10.54)
 Anamnese: 64jähriger Postbeamter
 schwerer Alkoholabusus
 schwere chronische Osteomyelitis
 Enddiagnose: nicht gesicherte Cirrhose
- 10) Kustermann, J. (30.9. - 4.11.54)
 Anamnese: 79jähriger pensionierter Küfer
 Alkoholabusus
 mittelschwere Malaria
 mittelschwere chron. Rechtsinsuffizienz
 Enddiagnose: nicht gesicherte Cirrhose
- 11) Böhm, H. (11.3. - 27.4.54)
 Anamnese: 62jähriger Fotograf
 Chronische Rechtsinsuffizienz
 Chronisch eitrige Pyelonephritis (Urämie)
 leichter Diabetes mellitus
 Enddiagnose: Chronische Leberparenchymschädigung,
 evtl. beginnende Cirrhose
- 12) Kreithamer, S. (28.12.53 - 3.2.54)
 Anamnese: 57jähriger pensionierter Polizeikommissar
 Chronische Cholecystitis und Cholelithiasis
 schwere Hyperthyreose - Strumektomie
 Typhus abdominalis
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose

- 13) Stachiv, I. (18.5. - 14.7.54)
 Anamnese: 59jähriger Patient
 Chronische mittelschwere Lungen-Tbc.
 Ulcus-Leiden und Resektion nach Billroth
 Typhus abdominalis
 Enddiagnose: Präcirrhose
- 14) Engler, F. (6.5. - 4.6.54)
 Anamnese: 50jähriger Maschinist
 schwere chronische Tbc.
 Verdacht auf Hepatitis epidemica
 Ulcus duodeni
 Chronische Cholecystitis und Cholelithiasis
 Enddiagnose: Präcirrhose
- 15) Stecher, M. (8.11. - 13.11.54)
 Anamnese: 27jährige Hausfrau
 Chronische Cholangitis
 mehrere sehr schwer chronische Douglasabszesse
 nach Adnexitis
 Enddiagnose: Verdacht auf Cirrhose
- 16) Widl, H. (24.1. - 27.1.54)
 Anamnese: 45jährige Hausfrau
 Lues und Neosalvarsankuren
 vermutlich schwerer Alkoholabusus
 Enddiagnose: nur durch Leberfunktionsproben diagnostizierte
 Cirrhose
- 17) Meier, F. (25.9.53 - 14.1.54)
 Anamnese: 51jährige Putzerin
 Chron. Cholangitis Schrumpfgallenblase (sicher)
 Verdacht auf Hepatitis epidemica
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 18) Reichart, A. (13.8. - 4.9.54
 7.9. - 28.9.54)
 Anamnese: 45jährige Rentnerin
 Verdacht auf chronische Cholangitis
 Verdacht auf Neoplasma
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

- 19) Hein, B. (16.2.53 - 10.6.54)
 Anamnese: 44jährige Hilfsarbeiterin
 Typhus abdominalis
 Verdacht auf Neoplasma
 Enddiagnose: bei Laparatomie festgestellte Präcirrhose
- 20) Hörberg, M. (6.8. - 17.8.54)
 Anamnese: 55jährige Hausfrau
 schwere CO-Vergiftung
 Chronische Herzdekompensation
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 21) Bauer, U. (12.6. - 6.11.54)
 Anamnese: 70jährige Hausfrau
 schwere chronische cardiale Stauung (Cirrhose cardiaque)
 schwere chronische Cholecystitis und Cholelithiasis
 zweimal Hepatitis epidemica
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 22) Weiberg, M. (12.11.53 - 6.4.54)
 Anamnese: 73jährige Rentnerin
 abdom. Carcinose mit Metastasen
 Lues
 Chronische Herzdekompensation
 Enddiagnose: bei Laparatomie gesicherte Cirrhose
- 23) Kraus, K. (9.11. - 26.11.55)
 Anamnese: 51jähriger Geschäftsinhaber
 völlig stumme Anamnese
 Enddiagnose: Cirrhose, nur gesichert durch das Auftreten von
 erheblich derber Leber- und Milzschwellung,
 leichter chron. Subikterus, entsprechende Kon-
 stellation der Serumlabilitätsreaktionen,
 Leukopenie bei gleichzeitiger Lymphocytose
- 24) Summerer, F. (27.12.54 - 31.1.55)
 Anamnese: 52jähriger Angestellter
 mittelschwerer Alkoholabusus (2-3 Halbe Bier tgl.)
 schwere chronische Bronchitis
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose

- 25) Bacci, G. (25.6. - 27.6.55)
 Anamnese: 50jähriger Cafetier
 mittelschwerer-schwerer Alkoholabusus
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose
- 26) Maßthaler, J. (5.3.55 - ?)
 Anamnese: 63jähriger Arbeiter
 früher schwerer Alkoholabusus (10 Maß Bier)
 Enddiagnose: nur durch pathologische Leberfunktionsproben und
 Leberbefund (Vergrößerung) diagnostizierte Cirrhose
- 27) Zahn, A. (11.5.55 - ?)
 Anamnese: 64jähriger Metzger
 zweimal Hepatitis epidemica
 schwerer Alkoholabusus (von 1929-1955 10 Glas Bier
 und einige Schnäpse täglich)
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 28) Steinherr, J. (17.12.54 - 21.1.55)
 Anamnese: 73jähriger Rentner
 Cholangitis und Cholelithiasis
 mittelschwerer Alkoholabusus (3 l Bier täglich)
 Enddiagnose: Cirrhose, durch pathologischen Ausfall der LFP
 und Auftreten einer Ösophagusvaricose gesichert
- 29) Vogel, W. (6.6. - 8.6.55)
 Anamnese: 56jähriger Postschaffner
 Hungerdystrophie
 Lues, 4 Neo-Salvarsan Kuren
 Chronische Cholecystitis
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose
- 30) Wastian, J. (5.10. - 13.10.55)
 Anamnese: 46jähriger Patient
 schwere chronische Eiterung (Osteomyelitis)
 Diabetes mellitus
 leichte Hyperthyreose
 Enddiagnose: Präcirrhose

- 31) Appelon, J. (21.10. - 28.10.55)
 Anamnese: 48jähriger Gastwirt.
 sehr schwerer Alkoholabusus (10 Maß Bier täglich)
 schwere Hyperthyreose, Strumektomie
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose
- 32) Kienle, J. (19.11. - 19.12.55)
 Anamnese: 81jähriger Patient
 Chronische Cholangitis und Cholecystitis
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 33) Burkhardt, J. (12.4. - 21.5.55)
 Anamnese: 72jähriger Rentner
 Chronische Myelose
 wahrscheinlich Alkoholabusus
 Ulcus-Leiden
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 34) Rozwadowski, J. (20.1. - 28.3.55)
 Anamnese: 44jähriger Sozialpolitiker
 Lues, viele Salvarsankuren
 schwere Ruhr
 schwere Dystrophie,
 Erysipel
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 35) Kalikstein, M. (7.12. - 18.12.55)
 Anamnese: 40jähriger Kartonarbeiter
 Ruhr
 schwere Malaria
 Milzvenenthrombose
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 36) Indra, F. (10.1. - 17.10.55)
 Anamnese: 24jähriger Maler
 mittelschwerer Alkoholabusus (1-2 Maß Bier tgl.)
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
 im Sinne einer Cirrhose cardiaque.-

- 37) Preis, A. (17.3. - 12.4.55)
 Anamnese: 64jähriger Behördenangestellter
 Lues, noch nicht ausgeheilt und Go.
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 38) Reithmaier, L. (30.11. - 19.12.55)
 Anamnese: 54jähriger Postassistent
 mittelschwere Hyperthyreose
 schwere chronische Cholangitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 39) Peschl, H. (3.1. - 30.1.55)
 Anamnese: 51jähriger Kapellmeister
 schwerer Alkoholabusus
 mittelschwerer Diabetes mellitus
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 40) Probst, L. (6.8. - 23.10.55)
 Anamnese: 48jähriger Zollangestellter
 Chronische Cholangitis, chronische Rechtsinsuffizienz
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 41) Scheidl, S. (16.12.54 - 15.3.55)
 Anamnese: 54jähriger Rentner
 Chronische Cholangitis
 hohe Porphyrinausscheidung
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose cardiaque
- 42) Herrmann, F. (24.8. - 15.10.55)
 Anamnese: 58jähriger Kaufmann
 Hepatitis epidemica
 schwerer Alkoholabusus (4 l Bier täglich)
 Enddiagnose: laparoskopisch und durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 43) Gulde, K. (11.6. - 6.7.55)
 Anamnese: 52jähriger Transportarbeiter
 rezidivierende Cholangitis und Cholelithiasis
 schwere Dystrophie
 Enddiagnose: fettig degenerierte Leber im Sinne einer Präcirrhose

- 44) Guahm, A. (17.8. - 31.10.55)
 Anamnese: 43jährige Hausfrau
 • schwere chronische Cholangitis und Cholecystitis
 und Cholelithiasis
 Mamma-Ca und Metastasen in der Leber
 13 Geburten, 10 Aborte
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 45) Lange, A. (30.8. - 22.12.55)
 Anamnese: 64jährige Rentnerin
 Chronisch mittelschwerer Diabetes mellitus
 Chronische Cholangitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 46) Hoffmann, B. (5.10. - 11.10.55)
 Anamnese: 65jährige Hausfrau
 schwerste chronische Cholangitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 47) Jentsch, K. (21.11. - 30.11.55)
 Anamnese: 54jährige Hausfrau
 schwere chronische Cholangitis
 Chronische Rechtsinsuffizienz, cardiale Stauung
 Enddiagnose: laparoskopisch und histologisch gesicherte
 cholangitische Cirrhose
- 48) Großbrubatscher, M. (4.10. - 19.12.55)
 Anamnese: 64jährige Chefköchin
 Hyperthyreose, Strumektomie
 Magen-Ca., Billroth II
 Cholestase infolge von Metastasen
 Enddiagnose: Laparoskopie spricht für Präcirrhose.
 Histologische Untersuchung ergab Parenchym-
 umbau im Sinne einer Vollcirrhose.
- 49) Flebbe, M. (13.6. - 27.6.55)
 Anamnese: 64jährige Hausfrau
 Hepatitis epidemica
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

- 50) Bachhuber, B. (7.1. - 25.4.55)
 Anamnese: 44jährige Arbeiterin
 Hepatitis epidemica
 mittelschweres Ulcus-Leiden, 5 Jahre lang
 Enddiagnose: durch pathologische LFP und Tastbefund
 diagnostizierte Cirrhose
- 51) Wolf, A. (25.10. - 5.12.55)
 Anamnese: 68jährige Hausfrau
 Lues, Salvarsankuren
 Enddiagnose: gesicherte Präcirrhose durch Lebervergrößerung,
 Ösophagusvarizen, Gallensteine und pathologischen
 Ausfall der SLR.
- 52) Langer, J. (26.12.55 - 5.1.56)
 Anamnese: 56jähriger Angestellter
 Ruhr
 Thrombophlebitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Lebercirrhose
 mit Hämochromatose
- 53) Knippel, K. (7.2. - 3.3.56)
 Anamnese: 70jähriger Rentner
 Hepatitis epidemica
 Chronische Cholecystitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 54) Abas, N. (2.1. - 3.2.56)
 Anamnese: 38jähriger Patient
 Hepatitis epidemica
 akute Cholecystitis
 rezidivierende Malaria
 Enddiagnose: sichere Präcirrhose bei chronischer Cholangitis
- 55) Gunselmann, G. (27.11. - 14.12.56)
 Anamnese: 71jähriger Rentner
 Chronische Rechtsinsuffizienz
 Chronische mittelschwere Eiterung
 mittelschwere Malaria
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose

- 56) Novotny, J. (31.8. - 3.10.56)
 Anamnese: 35jähriger Angestellter
 schwerer Alkoholabusus
 Chronische Cholangitis, Cholecystektomie
 Hyperthyreose, schwer
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 57) Hildebrand, H. (19.11. - 15.12.56)
 Anamnese: 28jähriger Kraftfahrer
 Chronische Cholangitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose
- 58) Makotter, A. (9.11. - 4.12.56)
 Anamnese: 74jähriger Schuhmacher-Rentner
 Chronisch schweres Ulcus-Leiden
 Stauungsikterus bei Choledochus-Ca
 Versprühung des Ca in die Leber
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 59) Weber, G. (8.8. - 31.8.56)
 Anamnese: 40jähriger Kaufmann
 Eiterung
 10 Jahre lang rezidivierende Malaria
 Ruhr
 Hepatitis epidemica
 schwere Hyperthyreose
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose
- 60) Zitzmann, R. (29.5. - 8.6.56)
 Anamnese: 47jähriger Angestellter
 Infundibuläre pulmonalstenose
 Herzvitium, chronische cardiale Stauung
 Ulcus-Leiden
 Enddiagnose: nur durch pathologischen Ausfall der LFP und
 Lebervergrößerung diagnostizierte Cirrhose cardiaca
- 61) Hammerer, F. (29.5. - 23.7.56)
 Anamnese: 42jähriger Kraftfahrer-Rentner
 Chronische, schwere Osteomyelitis
 schwerer Alkoholabusus (täglich 3 Schoppen Weißwein
 und 1/2 l Bier)
 Enddiagnose: nur durch pathologische SLR und Tastbefund der
 Leber diagnostizierte Cirrhose

- 62) Gutmann, P. (16.12.55' - '11:1.56)
 Anamnese: 60jähriger Weinhändler
 schwerer Alkoholabusus
 Cholelithiasis
 Lues, Neo-Salvarsan-Kuren
 schwere Tbc
 Enddiagnose: Präcirrhose (wahrscheinlich)
- 63) Offinger, U. (13.10. - 22.10.56)
 Anamnese: 80jähriger Zugführer
 Herzinsuffizienz auf der Basis eines dekompensierten Hypertonus
 Chronische Cholestase
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose cardiaque
- 64) Reichvilser, T. (23.5. - 30.5.56)
 Anamnese: 55jähriger Postschaffner a.D.
 Bronchiektasen
 schwerer cardial dekompensierter essentieller Hypertonus
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 65) Empl, J. (13.8. - 19.12.56)
 Anamnese: 44jährige Hausfrau
 Cholecystitis
 rezidivierende Cystopyelitis
 Chronische Nephritis
 Enddiagnose: starker Verdacht auf Banti-Syndrom.
 Bemerkenswert ist die nahezu ungestörte Leberfunktion. Laparoskopisch gesicherte Cirrhose, makroskopischer Befund ungewiß.
- 66) Beierlein, S. (16.1. - 6.3.56)
 Anamnese: 63jährige Patientin
 Chronische Cholangiolitis und schwere Cholelithiasis
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose durch Laparoskopie
- 67) Plotz, E. (9.11. - 15.12.56)
 Anamnese: 63jährige Hausfrau
 Cholelithiasis (Hydrops)
 Ulcus-Leiden, penetrierendes Ulcus (Pankreas)
 Billroth II und Cholecystektomie
 Enddiagnose: wahrscheinlich Präcirrhose

- 68) Geier, E. (1.9. - 26.10.56)
 Anamnese: 69jährige Hausangestellte
 schwere Rechtsinsuffizienz bei dekompensiertem
 essentiellen Hypertonus
 Chronische Cholestase
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose cardiaque
- 69) Schürner, M. (6.12.55 - 19.12.56)
 Anamnese: 73jährige Patientin
 Perniciosa
 Ovarialcyste, Op., darnach Ascites
 Chronische mittelschwere Rechtsinsuffizienz
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose
- 70) Stiegler, M. (26.4. - 28.6.56)
 Anamnese: 61jährige Hausfrau
 schwere chronische Cholangitis
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose cardiaque
- 71) Hopf, K. (27.4. - 24.7.56)
 Anamnese: 44jährige Rentnerin
 Lues II, Neo-Salvarsan-Kuren
 Ulcus-Leiden
 Mitralvitium
 Enddiagnose: durch Laparaskopie gesicherte Cirrhose
- 72) Ullmann, F. (14.12.55 - 16.1.56)
 Anamnese: 26jährige Angestellte
 Chronische Cholestase durch multiple Echinococcuscysten
 Enddiagnose: laparaskopisch gesicherte Cirrhose
- 73) Link, S. (3.8. - 20.8.57)
 Anamnese: 80jähriger Rentner
 mittelschwerer Alkoholabusus (täglich 1/2 l Most)
 Chronische schwere Rechtsinsuffizienz
 Hepatitis epidemica
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose

74) Weißenhorn, E. (13.12. - 1.2.57)

Anamnese: 56jähriger Hilfsarbeiter

Chronische Encephalitis disseminata

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

75) Hintermayer, O. (8.8. - 29.10.57)

Anamnese: 62jähriger Patient

Chronische schwere Lungen-Tbc, Bronchiektasen

Aufflammen eines Ergusses und Abszesses-Erysipel

Enddiagnose: durch Auftreten von Ösophagusvarizen, Ascites
und pathologische LFP gesicherte Cirrhose.

76) Wunsch, K. (13.4. - 11.7.57)

Anamnese: 50jähriger Kaufmann

schwere chronische Lungen-Tbc.

Hepatitis epidemica

schwerer Alkoholabusus (in den Jahren 52 - 55 starker
Abusus, sonst ca. 3 Halbe Bier täglich)

Ruhr

mittelschwere Herzdekompensation

Enddiagnose: durch Tastbefund der Leber und pathologische
LFP diagnostizierte Cirrhose

77) Windgassen, H. (5.4. - 14.4.57)

Anamnese: 43jähriger Patient

kombiniertes Mitralvitium

schwere Rechtsinsuffizienz

Alkoholabusus (bis 1949 täglich 3 l Wein)

Enddiagnose: durch Lebertastbefund und Auftreten von
Ascities diagnostizierte Cirrhose cardiaque

78) Bie, E. (29.5. - 24.6.57)

Anamnese: 55jähriger Kaufmann

Lues, Neo-Salvarsan-Kuren

Echinokokkuscystenleber

Cholelithiasis

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

- 79) Ihle, W. (27.6. - 27.7.57)
 Anamnese: 44jähriger Patient
 schwerer Alkoholabusus (3-4 Halbe Bier täglich und einige Schnäpse)
 schwere chronische Cholangitis und Cholecystitis
 Verdacht auf Meulengracht'sche Krankheit
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 80) Röhl, M. (16.4. - 30.5.57)
 Anamnese: 58jähriger Baumaschinist
 schwerer Alkoholabusus (täglich mehrere Halbe Bier und Schnaps)
 Dystrophie
 Malaria
 schwere chronische Tonsillitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 81) Ranner, G. (18.3. - 12.4.57)
 Anamnese: 60jähriger Schreiner
 leichter chronischer Diabetes mellitus
 Typhus abdominalis
 mittelschwere Hyperthyreose, Strumektomie
 Chronische Cholecystitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 82) Kripl, J. (20.9. - 8.11.57)
 Anamnese: 58jähriger Malermeister
 leichte chronische Cholangitis
 Bleivergiftung
 SO₂-Vergiftung
 Hyperthyreose, Strumektomie
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 83) Sahr, F. (23.1. - 25.1.57)
 Anamnese: 72jähriger Patient
 Hepatitis epidemica
 Cholelithiasis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose

- 84) Göbel, K. (6.8. - 3.9.57)
 Anamnese: 48jährige Hausfrau
 Chronische Cholangitis
 akute Pfortaderthrombose
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 85) Krompaß, C. (11.9. - 21.10.57)
 Anamnese: 53jährige Hausfrau
 kombiniertes Mitralvitium
 Chronische Rechtsinsuffizienz
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose cardiaque
- 86) Flanger, I. (12.1. - 29.3.57)
 Anamnese: 60jährige Hausfrau-Rentnerin
 kombiniertes Mitralvitium
 Enddiagnose: wahrscheinlich Cirrhose cardiaque
- 87) Dickhoff, Ch. (19.2. - 4.4.57)
 Anamnese: 59jährige Hausfrau
 Lues, Neo-Salvarsan-Kuren
 Alkoholabusus (täglich 1 l Apfelwein)
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose
- 88) Gizel, E. (22.5. - 9.7.57)
 Anamnese: 49jährige Hausfrau
 Chronische Cholangitis, Cholecystitis
 Enddiagnose: durch Tastbefund der Leber und pathologische
 LFP gesicherte Cirrhose
- 89) Lindig, M. (24.4. - 1.7.57)
 Anamnese: 72jährige Hausfrau
 Chronische Cholelithiasis und Cholecystitis
 Chronischer mittelschwerer Diabetes mellitus
 Enddiagnose: wahrscheinlich Präcirrhose
- 90) Kraus, G. (29.10. - 22.1.58)
 Anamnese: 43jähriger Kraftfahrer
 schwerer Alkoholabusus (täglich 5 l Bier)
 schwere chronische Herzdekompensation
 leichter Diabetes mellitus
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose

- 91) Reischl, F. (7.7. - 12.7.58)
 Anamnese: 46jähriger Land- und Gastwirt
 schwere Dystrophie
 Ruhr und Colitis
 mittelschwerer Alkoholabusus
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose
- 92) Wallner, P. (10.10. - 16.10.58)
 Anamnese: 47jähriger Bahnwerker-Rentner
 schwerer Alkoholabusus
 Ulcus-Leiden, Billroth II
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose
- 93) Blonski, R. (3.9. - 16.10.58)
 Anamnese: 30jähriger Angestellter
 schwerer Alkoholabusus
 Lues congenita
 Hyperthyreose
 Psychopathie
 Ulcus ventriculi
 zweimal Suicidversuch mit Medinal
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 94) Mies, X. (3.9. - 14.10.58)
 Anamnese: 47jähriger Hilfsarbeiter
 Alkoholabusus (3 Halbe Bier täglich)
 Malaria
 Fleckfieber
 Ruhr mit Rezidiven
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 95) Paul, G. (12.2. - 21.4.58)
 Anamnese: 36jähriger Patient
 Morbus Wilson.
 Ruhr
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 96) Folkerts, R. (20.1. - 29.1.58)
 Anamnese: 55jähriger Diplomkaufmann
 schwerer Alkoholabusus (täglich seit 30 Jahren eine Flasche Wein)
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

- 97) Gmeinwieser, A. (20.1. - 17.1.58)
 Anamnese: 55jähriger Postbeamter
 schwere Dystrophie
 Chronische Cholecystitis, Schrumpfgallenblase
 seit 15 Jahren Ulcus-Leiden
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 98) Wallner, M. (4.12. - 12.12.58)
 Anamnese: 52jähriger Patient
 schwerer Alkoholabusus (bis vor einigen Jahren
 täglich 10 Halbe Bier)
 mittelschwere cardiale Insuffizienz
 Lambliosis
 Ulcus-Leiden
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 99) Deutsch, F. (22.5. - 19.7.58)
 Anamnese: 75jähriger Patient
 schwerer Alkoholabusus (täglich 1 l Wein)
 Enddiagnose: durch Tastbefund der Leber und pathologische
 LFP gesicherte Cirrhose
- 100) Heinerl, M. (16.1. - 24.1.58)
 Anamnese: 53jähriger Krankenpfleger
 Cholangiolitis
 Dystrophie
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose
- 101) Wagner, F. (7.12. - 20.12.58)
 Anamnese: 51jähriger Schreiner
 Chronische Cholangitis
 wahrscheinlich Dystrophie
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische
 LFP gesicherte Cirrhose
- 102) Ränkl, G. (27.9. - 24.10.58)
 Anamnese: 83jähriger Bauhilfsarbeiter
 Alkoholabusus (täglich 5 Maß Bier)
 mittelschwere cardiale Insuffizienz
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose

- 103) Godau, E. (22.10. - 2.11.58)
 Anamnese: 54jähriger Verkäufer
 Alkoholabusus (täglich 5-6 Maß Bier, Wein)
 Lues, Neo-Salvarsan-Kuren
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 104) Dichtl, N. (27.8.58 - ?)
 Anamnese: 46jähriger Patient
 Ruhr
 schweres Ulcus-Leiden, Billroth II
 Hungerdystrophie
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose
- 105) Dunkel, W. (9.9. - 7.10.58)
 Anamnese: 44jähriger Maler
 sehr schwerer Alkoholabusus (Schnaps)
 Tbc
 Enddiagnose: durch Tastbefund der Leber und pathologische LFP gesicherte Cirrhose
- 106) Lindinger, J. (16.11. - 5.12.58)
 Anamnese: 62jähriger Patient
 schwerer Alkoholabusus (bis vor einigen Jahren
 täglich bis zu 10 l Bier)
 Chronische Rechtsinsuffizienz
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose
- 107) Radt, K. (18.1. - 3.3.58)
 Anamnese: 70jähriger pensionierter Maler
 mittelschwerer Alkoholabusus (früher 3 Halbe
 Bier täglich)
 Enddiagnose: nicht ganz gesicherte Präcirrhose
- 108) Dollinger, J. (8.5. - 23.5.58)
 Anamnese: 68jähriger Filialdirektor
 Alkoholabusus (früher täglich 6-7 l Bier)
 vor einigen Jahren anaphylaktischer Schock
 mäßige Herzdekompensation
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose

- 109) Lutsch, J. (18.8. - 19.8.58)
 Anamnese: 63jähriger Müller
 Malaria
 Dystrophie
 Enddiagnose: wahrscheinlich Präcirrhose
- 110) Ullmann, R. (29.7. - 1.8.58)
 Anamnese: 53jähriger Patient
 schwere Hungerdystrophie
 Ulcus-Leiden, Billroth II
 schwere Hyperthyreose
 Enddiagnose: beginnende Präcirrhose
- 111) Wittenberg, K. (3.11. - 12.11.58)
 Anamnese: 52jähriger Montageschlosser
 mittelschwerer Alkoholabusus
 Chronische Eiterung
 zweimal Pleuropneumonie
 Enddiagnose: gesicherte Präcirrhose
- 112) Czesner, H. (20.8. - 23.8.58)
 Anamnese: 54jähriger Patient
 mittelschwere Ibc
 Lues, viele Neo-Salvarsan-Kuren
 wahrscheinlich Alkoholabusus
 Cholecystitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose
- 113) Zuchtriegel, K. (27.10. - 30.10.58)
 Anamnese: 51jähriger Patient
 schwere Leptospirose
 leichter Diabetes mellitus
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose (Gutachten)
- 114) Eska, H. (7.4. - 2.7.58)
 Anamnese: 55jährige Hausfrau
 schwere cardiale Dekompensation bei Panzerherz
 Dystrophie
 Cholelithiasis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

- 115) Schäfer, H. (28.7. - 29.9.58)
 Anamnese: 60jährige Patientin
 Hepatitis epidemica
 Erysipel
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund, Auftreten von Ascites und
 pathologische LFP diagnostizierte Cirrhose
- 116) Grasberger, K. (27.7. - 4.11.58)
 Anamnese: 60jährige Hausfrau
 seit 30 Jahren bestehendes schweres Ulcus
 Enddiagnose: durch Laparaskopie gesicherte Cirrhose
- 117) Schmid, F. (22.11. - 11.12.58)
 Anamnese: 64jährige Hausfrau
 Hepatitis epidemica
 schwerer Alkoholabusus (3-4 l Bier täglich)
 leichte Lungen-Tbc
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 118) Schink, F. (10.4. - 3.6.58)
 Anamnese: 67jährige Hausfrau
 rezidivierende Hepatitis
 Enddiagnose: wahrscheinlich Präcirrhose
- 119) Krause, K. (17.1. - 4.3.58)
 Anamnese: 41jährige Hausfrau
 Lues, Neo-Sälvarsan-Kuren
 Chronische Adnexitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 120) Spieß, M. (27.2. - 25.3.58)
 Anamnese: 35jährige Näherin
 Hepatitis epidemica
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 121) Lachner, A. (20.1. - 14.3.58)
 Anamnese: 36jährige Säuglingsschwester
 Lues II
 Hepatitis epidemica
 schwere Kieferhöhleneiterung
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose

- 122) Pateller, F. (31.3. - 24.7.58)
 Anamnese: 58jährige Hausfrau
 völlig stumme Anamnese
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 123) Schrödl, Th. (5.7. - 13.8.58)
 Anamnese: 51jährige Hausfrau
 Hepatitis epidemica
 Chronische Herzdekompensation
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 124) Koch, A. (15.9. - ?)
 Anamnese: 60jähriger Arbeiter
 Chronische Eiterung
 Dystrophie
 Malaria
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose
- 125) Streit, A. (29.7. - 1.9.59)
 Anamnese: 33jähriger Koch
 schwere Hyperthyreose
 sehr schwerer Alkoholabusus (6-8 Halbe Bier tgl.)
 Enddiagnose: nicht ganz gesicherte Präcirrhose
- 126) Möhnle, F. (2.7. - 4.7.56 - 1.Einweisung
 1959 2.Einweisung)
 Anamnese: 51jähriger Schlosser
 Diabetes mellitus
 Hämochromatose
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 diagnostizierte Cirrhose
- 127) Rieger, K. (27.4. - 25.6.59)
 Anamnese: 62jähriger Ingenieur
 Chronische Lungen-Tbc
 Lues, Neo-Salvarsan-Kuren
 Chronische Herzdekompensation
 Gonorrhoe
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose

128) Fischer, H. (29.11.58 - 8.3.59)

Anamnese: 71jähriger Patient
schwerer Alkoholabusus
Chronische Herzdekompensation
Cholelithiasis
Pfortaderthrombose

Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose

129) Steiger, A. (3.9. - ?)

Anamnese: 52jähriger Schreiner
Alkoholabusus (6 Halbe Bier täglich)
Chronische Cholangitis
Chronische Bronchitis

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

130) Eckhardt, O. (24.7. - 1.9.59)

Anamnese: 59jähriger Schlosser
stumme Anamnese

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose

131) Brenner, O. (15.7. - ?)

Anamnese: 52jähriger Schneidermeister
schwere Ruhr
leichter Diabetes mellitus
schwere chronische Cholangitis
Malaria

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

132) Heinzel, W. (31.12.58 - 27.2.59)

Anamnese: 49jähriger Verkäufer
Alkoholabusus (3-4 l Bier täglich)
Hepatitis epidemica
schwere Lungen-Tbc

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

133) Freilinger, A. (23.1. - 30.4.59)

Anamnese: 45jähriger Mechaniker
schwerer Alkoholabusus (3-5 Halbe Bier täglich)
schwerste chronische Eiterung
Chronische Cholangitis
Chronische Cholelithiasis
schwere Lungen-Tbc

Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

- 134) König, J. (13.10.58 - 8.1.59)
 Anamnese: 39jähriger Patient
 Morbus Wilson
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 135) Wiedersatz, W. (12.3. - 8.4.59)
 Anamnese: 46jähriger kaufmännischer Angestellter
 schwere chronische Cholecystitis
 schwere Hyperthyreose
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose
- 136) Ammann, X. (30.4. - 25.5.59)
 Anamnese: 46jähriger Filmvorführer
 Chronische Ileitis tuberculosa
 Chronische Cholangitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 137) Spazier, A. (29.12.58 - 10.1.59)
 Anamnese: 45jähriger Tierpfleger
 Hepatitis epidemica
 schwerer Alkoholabusus (2 l Bier täglich)
 Chronische Cholangitis
 Enddiagnose: wahrscheinlich Präcirrhose
- 138) Nägele, H. (13.2. - 21.2.59)
 Anamnese: 30jähriger Metzger
 leichter Alkoholabusus
 Panzerherz
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 diagnostizierte Cirrhose
- 139) Wild, J. (3.4. - 18.4.59)
 Anamnese: 81jähriger Schneider
 Alkoholabusus (4 Halbe Bier täglich)
 Chronische Cholangitis
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose

- 140) Jüngling, R. (5.1. - 13.1.59)
 Anamnese: 63jähriger Patient
 Hepatitis epidemica
 Ruhr
 Hungertystrophie
 Hyperthyreose
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 diagnostizierte Cirrhose
- 141) Rieger, A. (4.12.58 - 7.1.59)
 Anamnese: 64jähriger Maler
 Chronische Rechtsinsuffizienz nach Infarkt
 Cholelithiasis
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 142) Lell, Th. (7.8. - 27.8.59)
 Anamnese: 61jähriger Rentner
 Hepatitis epidemica
 mittelschwerer Alkoholabusus
 fragliche chronische Cholangitis
 mittelschwere langdauernde cardiale Dekompensation
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose
- 143) Heinerl, P. (20.7. - 7.8.59)
 Anamnese: 57jährige Hausfrau
 Chronische Cholecystitis und Cholelithiasis
 Collum-Ca Metastasen
 Diabetes mellitus
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose
- 144) Gmeinder, Th. (9.1. - 28.1.59)
 Anamnese: 30jährige Hausfrau
 Panzerherz
 Psoriasis
 Enddiagnose: durch Tastbefund und pathologische LFP
 gesicherte Cirrhose cardiaque

145) Scheffler, E. (30.1. - 26.3.59)

Anamnese: 66jährige Hausfrau
 Chronische Cholecystitis und Cholangitis
 schwerer Alkoholabusus
 leichter Diabetes mellitus
 mäßig chronische Rechtsinsuffizienz
 Enddiagnose: nicht ganz gesicherte Cirrhose

146) Pallor, M. (25.2. - 24.4.59)

Anamnese: 70jährige Hausfrau
 mäßiger Alkoholabusus
 Cholangitis
 Enddiagnose: nur durch pathologische LFP diagnostizierte
 Cirrhose

147) Lihl, A. (20.1. - 14.3.59)

Anamnese: 67jährige Hausfrau
 Lues, Neo-Salvarsan-Kuren
 Cholangitis
 Erysipel
 Enddiagnose: durch Lebertastbefund und pathologische LFP
 diagnostizierte Cirrhose

148) Wimmer, E. (16.2. - 25.2.59)

Anamnese: 48jährige Hausfrau
 Hepatitis
 Cholecystitis
 Enddiagnose: gesicherte Cirrhose (Gutachten)

149) Schmid, M. (31.3. - 12.6.59)

Anamnese: 50jährige Hausfrau
 schwere chronische Cholangitis
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose

150) Nitsche, M. (12.1. - 9.2.59)

Anamnese: 47jährige Hausfrau
 Ulcus-Leiden
 Enddiagnose: wahrscheinlich Präcirrhose

- 151) Resch, M. (3.3. - 14.3.59)
 Anamnese: 47jährige Hausfrau
 hochgradige Herzdekompensation bei kombiniertem
 Mitralvitium
 Chronische Cholestase
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Cirrhose cardiaque
- 152) Schreiber, J. (7.1. - 12.3.59)
 Anamnese: 39jährige Hausfrau
 Alkoholabusus (1 Flasche Wein täglich)
 Chronische Myocarditis
 multiple Embolien
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 153) Widmann, E. (17.1. - 29.3.59)
 Anamnese: 64jährige Hausfrau
 Cholelithiasis, Schrumpfgallenblase
 schwere chronische Rechtsinsuffizienz
 leichter Diabetes mellitus
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose
- 154) Seidl, G. (27.4. - 12.6.59)
 Anamnese: 16jährige Schülerin
 Hepatitis epidemica
 Endocarditis lenta
 Enddiagnose: durch Sektion gesicherte Cirrhose und Sepsis
- 155) Scholz, A. (12.1. - 23.1.59)
 Anamnese: 49jährige Hausfrau
 Dystrophie
 penetrierendes Ulcus in der Leber mit
 Pylorusstenose
 Enddiagnose: laparoskopisch gesicherte Präcirrhose

Statistiken

In den folgenden Tabellen wird eine statistische Übersicht gegeben über:

- a) Häufigkeit von Cirrhosen in den einzelnen Jahren von 1954 - 1959, nach Männern und Frauen getrennt
- b) Häufigkeit von pathogenetischen Faktoren bei 165 Fällen von Cirrhosen
- c) Häufigkeitsverteilung von möglichen Ursachen bei 165 Fällen von Cirrhosen

Häufigkeit von Cirrhosen

in den einzelnen Jahren von 1954 - 1959, nach Männern und Frauen getrennt

	♀	♂
1954	9	14
1955	9	22
1956	7	13
1957	6	16
1958	11	22
1959	15	21
	57	108

Häufigkeit von verschiedenen pathogenetischen Faktoren
bei 165 Fällen von Cirrhosen

1) Chron. Cholecystitis/Cholangitis mit und ohne Steinleiden	63	37,8 %
2) Alkoholabusus, schwer:	40)	
mittelschwer:	16)	33,6 %
3) Hepatitis epidemica	26	15,6 %
4) Chronische Rechtsinsuffizienz	36	21,6 %
5) Lues mit Neo-Salvarsan-Kuren	20	12,0 %
6) Ulcus-Leiden	19	11,4 %
7) Hyperthyreose, schwer	16	9,6 %
8) Dystrophie	16	9,6 %
9) Reine Cirrhose cardiaque	15	9,0 %
10) Schwere chronische Eiterung	13	7,8 %
11) Chronische Lungen-Tbc	12	7,2 %
12) Malaria	11	6,6 %
13) Diabetes mellitus: leicht:	10	6,0 %
schwer:	3	1,8 %
14) Ruhr	9	5,4 %
15) Malignom mit Metastasen	8	4,8 %
16) Erysipel	6	3,6 %
17) Pfortaderthrombose	6	3,6 %
18) Typhus abdominalis	5	3,0 %
19) Sepsis	3	1,8 %
20) Hämochromatose	3	1,8 %
21) Echinokokkus	2	1,2 %
22) Leukosen	2	1,2 %
23) CO-Vergiftung	2	1,2 %

24) Hepatolenticuläre Degeneration	2	1,2 %
25) Leptospirose	1	0,61 %
26) Bleivergiftung	1	0,61 %
27) SO ₂ -Vergiftung	1	0,61 %
28) Barbitursäure-Vergiftung	1	0,61 %
29) Anaphylaktischer Schock	1	0,61 %
30) Morbus Gaucher	1	0,61 %
31) Porphyrie	1	0,61 %
32) Primäre Fibroadenie der Milz	1	0,61 %

Häufigkeitsverteilung von möglichen Ursachen
bei 165 Fällen von Lebercirrhosen

32 x 1 mögliche Ursache in der Anamnese

59 x 2 " " n " " "

48 x 3 " " n " " "

19 x 4 " " n " " "

3 x keine ersichtliche Ursache in der Anamnese

Vergleichend habe ich im Krankenblattarchiv aus den einzelnen Jahrgängen willkürlich die gleiche Anzahl an Krankengeschichten herausgegriffen (Patienten und Patientinnen gleichen Alters).

In den Anamnesen dieser "Parallelfälle" fand ich zwar auch viele von den Faktoren wieder, die bei den 165 beschriebenen Krankengeschichten als cirrhosebegünstigende Erkrankungen angesehen wurden; hier trat jedoch keine Cirrhose auf.

Es folgt nun - analog zu den vorigen Tabellen - eine statistische Auswertung dieser 165 "Parallelfälle".

Folgende Faktoren kommen in den Anamnesen der Parallelfälle nicht vor:

Echinokokkus
 Leptospirose
 Anaphylaktischer Schock
 Bleivergiftung
 CO-Vergiftung
 SO₂-Vergiftung
 Pfortaderthrombose
 Hämochromatose
 Hepatolenticuläre Degeneration
 Morbus Gaucher
 Porphyrie
 Primäre Fibroadenie der Milz

Häufigkeit von verschiedenen pathogenetischen Faktoren bei 165 "Parallel-
fällen"

	1954		1955		1956		1957		1958		1959		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
1) Alkoholabusus mäßig schwer	3	3			3		2		4		4		19 = 11,4 % 8 = 4,8 %
2) Cholecystitis/ Cholangitis	1	1		3	1	1	1	1	4	3		1	17 = 10,2 %
3) Hepatitis epidemica	1		1		1		3	1		3	1	1	12 = 7,2 %
4) Lues, Neo-Salvarsan-Kuren	1		1						2		2		6 = 3,6 %
5) Chron.Rechtsinsuffizienz			1				1		3	2	1		8 = 4,8 %
6) Dystrophie	1		1				2		2		1		7 = 4,2 %
7) Ulcus-Leiden	2	1	2			1	2	2	1	2	2	1	16 = 9,6 %
8) Diabetes mellitus			2	2	1	1	1		2	1	3	4	18 = 10,8 %
9) Hyperthyreose	1	1		1	1	1		3	1	1		1	11 = 6,6 %
10) Chron.Lungen-Tbc	1				2		1		1				5 = 3,0 %
11) Ruhr	1	2					1		1		1		6 = 3,6 %
12) Chron.Eiterung			1	1	1			1	1	2		1	8 = 4,8 %
13) Malaria					1		2		3		1		7 = 4,2 %
14) Typhus abdominalis			1				1		1				3 = 1,8 %
15) Erysipel				2			1						3 = 1,8 %
16) Sepsis				1					1				2 = 1,2 %
17) Malignom.mit Metastasen		1				1		1	1		2		6 = 3,6 %
18) Leukosen									1		1		2 = 1,2 %
19) Infektionen	2	1	3	1			1		1	2		1	12 = 7,2 %
20) Barbitursäurevergiftung						1							1 = 0,6 %

Häufigkeitsverteilung von möglichen Ursachen bei 165 Parallelfällen

71 x 1 mögliche Ursache in der Anamnese

32 x 2 " " n " " "

11 x 3 " " n " " "

1 x 4 " " n " " "

47 x keine ersichtliche Ursache in der Anamnese

C. Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird eine Definition des Begriffes "Lebercirrhose" im pathologisch-anatomisch-histologischen Sinne gegeben. Dann wird das klinische Bild, das eine Cirrhose bietet, beschrieben.

Im zweiten Teil wird über experimentelle Untersuchungen zur Erzeugung einer Cirrhose mit organischen und anorganischen Substanzen berichtet, bei denen den Versuchen mit Alkohol in der Literatur immer noch größte Bedeutung beigemessen wird. Während schon B a i l l i e 1793 eine Beziehung des Alkoholismus zur Cirrhose erkannte, nimmt man heute in Amerika an, daß der Alkohol eine Störung in der oxydativen Phosphorylierung verursache und somit schädigenden Einfluß auf den gesamten Stoffwechsel gewinne. Daß Änderungen in der Ernährungsweise die Entstehung einer Cirrhose begünstigen, konnte in vielen Versuchsanordnungen bewiesen und durch klinische Beobachtungen bestätigt werden. Auch hier kommt es wieder zu einer Störung der Atmungskettenphosphorylierung. Es scheint überhaupt, als könnten durch physiologisch-chemische Betrachtungsweise viele Fragen zum Problem der Pathogenese der Cirrhose geklärt und beantwortet werden. Infektionskrankheiten, Stoffwechselstörungen, Magen-Darm-Erkrankungen und Konstitution kommen als cirrhosefördernde Momente in Betracht.

Nach einer Beschreibung von 155 Lebercirrhose-Fällen wird die Häufigkeit von pathogenetischen Faktoren statistisch erfaßt. Jedoch wird man in dem vielschichtigen Problem der Pathogenese der Cirrhose nicht einen Faktor allein als "primum movens" anschuldigen dürfen, sondern ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren für das Auftreten dieser Krankheit verantwortlich machen müssen.

Literaturangaben

- 1) Karsner H.T., Moon V.H.: Am.J. Clin. Path. 13:569 (1943)
- 2) entfällt!
- 3) Rössle R., Eppinger H.: Entzündungen der Leber. In Handbuch der speziellen path.Anatomie und Histologie, Bd.5, Teil 1 Berlin: Springer 1930
- 4) Popper H.: Classification of cirrhosis. Amer.J. Gastro enterol. 26,335-341 (1956)
- 5) Kalk H.: "Cirrhose und Narbenleber", Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, S.14 (1957)
- 6) Bastagli D., Orlandi G.: La febbre nelle cirosi di Morgagni-Laennec. Contributo clinico statistico. Giorn.Clin.med. 301, 726 (1949)
- 7) Batemann J.G., Shorr H.M., Elgvin T.: Hypervolemic anemia in cirrhose. J.clin. Invest. 28, 539 (1949)
- 8) Allen A., Carr M.H., Klotz A.P.: Decreased red blood cell-survival time in patients with portal cirrhosis. J.amer.Med.Assoc.164, 955-959 (1957)
- 9) Braier L.: Die makrocytäre Anämie bei Leber-cirrhosen Rev.d'Hématol. Zit. nach Praxis 38, 390 (1949)
- 10) Bollmann J.L., Mann F.C.: The physiology of impaired liver. Erg. Physiol. 38, 445 (1936)
- 11) Hetényi v.: Lebercirrhose. 1.Mitteilung.Z.inn.Med. 10, 894 (1955)
- 12) Voegt H., Weller O.: Die Funktion der männl. Keimdrüse und der NNR bei akuter Hepatitis und bei Lebercirrhose. Dtsch.med.Woschr. 84, Jg. 1959, S. 1093
- 13) entfällt!
- 14) Baillie M.: "The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body" (London) S. 141

- 15) Lissauer M.: Dtsch.med.Woschr. 39, 18-20 (1913)
"Exp.Cirrhose nach chron.Alkoholver-
giftung"
- 16) Jaffé R.: Entstehung und Verlauf der exper.
Cirrhose. Frankf.Zschr.f.Path.24,
2,241-338 (1920)
- 17) Isobe K.: Exper.Beitrag zur Entstehung der
Cirrh. Mitt.a.d.Grenzgebieten der
Med.u.Chir. Bd.27, H 4, 750-761(1914)
- 18) Connor C.L., Chaikoff: Production of cirrh. in fatty livers
with alcohol. Proc.Soc.Exp.Biol. &
Med. 39, 356-359 (1938)
- 19) Ashworth C.T.: Proc.Soc.Exp. Biol. & Med. 60:382
(1947)
- 20) Klatskin G.: Yale J. Biol. & Med. 23:317 (1951)
- 21) Rolleston H., Mc Nee J.W.: "Diseases on the liver, gall bladder
and bile ducts" 3rd edition Mcmillan
London (1929) S. 212
- 22) Cornatzer W.E., Cayer D.: J. Clin. Invest 29, 542 (1950)
- 23) Lamson P.D., Wring R.: J.Path. exp. therapeut.29,1,191-202
(1926) "Early cirrh. of the liver
roduced in dogs by carbon tetra-
chloride"
- 24) Laquet A.M.: "Effects of carbontetrachloride on the
normal and on the restored liver after
partial hepatectomy". Arch.of Path.14,
164-176 (1932)
- 25) Cavallero C.: Arch.intern.expêr. 14,1-14 (1939)
- 26) Sellers, Lucas, Best: Brit.M. 1:1061 (1948)
- 27) Tanakaya K.: Okayama-Igakkai-Zasshi 44,2567-2570
(1932); KGR Zbl.69,581-582 (1933)
- 28) Leitmann G.: Virch.Arch.path.Anatom.u.Physiol.261,
3, 767-775 "Über exp. Cirrh."

- 29) Moon V.H.: Kli.Woschr.1934,2,1489-1493 "Exp. Cirrh. und ihre Beziehung zur Ätiologie der menschlichen Cirrhose".
- 30) Licknit F.: "Lebercirrhose und Tabak" Kli.Woschr. 1935,1,270-271
- 31) Eppinger H.,Leuchtenberger R.: "Zur Pathogenese der Lebercirrhose" Z.exp.Med.85,581-597 (1932)
- 32) Gardner L.V., Gummings D.E.: Amer.J.Path.9,751-764 (1933)
- 33) Isobe K.: Exp.Beitrag z.Entstehung der Cirrhose, Mitt.a.d.Grenzg.d.Med.u.Chir. Bd.27, H 4, 750-761 (1914)
- 34) Stroebe F.: Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege. In G.v.Bergmann u.Staehelins Handbuch der Inn.Med. 3. Aufl.Bd.III Teil 2 Berlin: Springer 1938
- 35) Mallory F.B.: Exp.Pigment cirrhosis due to copper and its relation to hemochromatosis. Transact.of the assoc.of americ. physicians 36,144-171 (1921)
- 36) Gerlach W.: Alkohol, Kupfer, Lebercirrhose. Schweiz.Med.Woschr. I,194 (1935)
- 37) Andrianoff: La cirrhose hép.exp.d'origine cuprique alimentaire. Schweiz.med. Woschr.1930 I, 421-425
- 38) Zalka E.v.: Zbl.Path.52, Erg.H. 180-188, 1931
- 39) Wahi P.N.: Arch. of Path. 47,119-152 (1949)
- 40) Himsworth H.P. und Mitarbeiter: Zitiert nach Nonnenbruch und Axenfeld
- 41) György P., Goldblatt H.: Hep. injury on a nutritional basis in rats. J. of exp. Med. 70, 185-192 (1939).
- 42) Stetten D.J.: In Liver Injury, Tr. First, Conf. July 23-24 (1943)
- 43) Copeland D.H.: Am.J.Path.22:1059 (1946)

- 44) Griffith W.H.: J.nutrition 19:437(1940);21:291(1941)
- 45) Blumberg G.H., McCollum E.V.: Science 93:598 (1941)
- 46) Chaikoff J.L.: Amer.J.Path. 19:9 (1943)
- 47) Glynn L.E., Himsworth H.P.: J.Path. u. Bact. 56:297 (1944).
Clin. Sc. 6:235 (1948)
- 48) Holland G., Hinsberg H.: Über die Bedeutung ungesättigter Fettsäuren und das Jodbindungsvermögen des Blutes. Z.f.d.ges.exp.Med.94 (1934)
- 49) Mayer, Raheri, Schäffer: J.Physiol.et path.gén.16,607(1914/15)
- 50) entfällt!
- 51) Budwig J.: "Das Fettsyndrom" Eigenverlag S.35,37
- 52) Glynn L.E., Himsworth H.P.: Clin.Sc. 5,93 (1944)
- 53) György P., Rose C.S.: J.Nutrition 41:265 (1950)
- 54) Lindan O., Work E.: Biochem.J. 55:554,562 (1953)
- 55) Drill V.A.: Ann.New York Acad. Sc.57:654 (1954)
- 56) Glynn L.E., Himsworth H.P.,
Lindan O.: Exp.production and development of
diffuse hep. fibrosis.Brit.J.exp.
Path. Febr.1948, No.1
- 57) Kalk H.: Cirrhose und Narbenleider (1957)
- 58) Best, Harteff, Lucas, Ridout: Brit.Med.J. 2:1001 (1949)
- 59) Ashworth C.T.: Proc.Soc.Biol. & Med.66:382 (1947)
- 60) Mallory F.B.: Am.J.Path. 9:557 (1933)
- 61) Demole M.J.: Schweiz.Med.Woschr. 330 (1947)
- 61a) Popper H., M.D.: aus dem Mount Sinai Hospital, N.Y.:
persönliche Mitteilung an den Verfasser
- 62) Popper, Schaffner: Arch.intern.Med. 94, 785
- 63) Kessler B.J.und Mitarbeiter: J.clin.Invest. 33, 1338 (1954)
- 64) Mallory F.B.: Cirrhose of the liver. Five different
types of lesions from which it may
arise. Bull.Johns Hopk. Hosp.22,
69 (1911)

- 65) Baggenstoss G., Stauffer: Gastroenterology 22, 157 (1952)
- 66) Albot G., Dupuy R., Herman J.: Sem.Hop. Paris 30, 254 (1954)
- 67) Glynn L.E., Himsworth H.P., Brit.J.Exp. Path. 29:1 (1948)
Lindan O.:
- 68) Geschka J. und Colleb: Kli.Woschr. 34, 9120,241 (1956)
- 69) Tupule P.G.: J.Biol.Chem. 217,229 (1955)
- 70) Klein P.D., Johnson R.M.: J.Biol.Chem. 211, 103 (1954)
- 71) Brock: Voeding 16, 169 (1955)
- 72) Davies, Fuhrmann: "Liver injury". J.Macy, J.R.Foundation
New York (1951).
- 73) Meneghelle J., Niemeyer H., Amer.J.Dis.Child 80, 889 (1950)
Espinosa J.:
- 74) Davies: Lancet I, 317 (1948)
- 75) Dolivo: Helvet.paed.Act. 2,497 (1947)
- 76) Wahi P.N.: Arch.Path. 47, 119 (1949)
- 77) Sherlock S., Walse V.: Clin. Sci. 6, 113 (1946)
- 78) entfällt!
- 79) Hambrick jr. G.W., Smith D.C.: Amer.J.Syph. 33, 476 (1949)
- 80) Popper und Schaffner: "Liver:structure and function".
Mc Graw-Hill Book Comp.,Inc.N.Y.1957
S.458 ff.
- 81) Sherlock S.: "Diseases of the liver and biliary
system" -Scientific publications,Oxford
- 82) Andrew W.H.H.: Tr.Roy.Soc.Trop.Med.u.Hyg.41:669(1948)
- 83) Maegraith und Andrew: Gall.Lancet 2:781 (1947)
- 84) Ash I.E., Spitz L.: Pathol.of tropical Diseases, Phil.
(1945) S. 215
- 85) Höring W.O.: Tropen und Leber. Verh.Ges.Verdgskrkh.
15, 238 (1950)
- 86) Wahi P.N.: Diet and cirrhosis of the liver.
Arch.of Path.47,119 (1949)

- 87) Leibowitz S., Brody: Cirrhosis of the liver following infectious mononucleosis. Amer.J. Med. 8, 675 (1950)
- 88) Höring W.O.: Neuere Ergebnisse der Gelbfieberforschung als Beiträge zur Pathogenese der Viruskrankheiten. Kli.Woschr.2, 1013 (1939)
- 89) Schmangler F.E.: Kli.Woschr. 18, 198 (1939)
- 90) Brielmann A.: Z.ges.Inn.Med. 11, 484 (1957)
- 91) Long A.: Acta med. scand.Stockholm (1956)
- 92) Ruhrmann H.: Met.Med.Nordmark 8, 325 (1956)
- 93) Löhr, Reinwein: Dtsch.Arch.Klin.Med.200,53 (1953)
- 94) Assmann H., Rössle R.: Leber und Milz bei M.Basedow. Mü.med.Woschr. 1,221 (1931)
- 95) Lichtmann S.S.: "Diseases of the liver, gall-bladder and bile ducts. Philadelphia: Lea a. Febiger (1949)
- 96) Myers J.C.: J.Clin.Invest. 26,1130 (1947)
- 97) Guge P., Rutishauser E.: Ann d'Anat.path. 17,1 (1947)
- 98) Dietrich A.: Allgem.Pathologie und pathol.Anatomie. Stuttgart: S.Hirzel (1948)
- 99) Schwietzer C.H.: Dtsch.med.Woschr. 1952, 17
- 100) Herkel W.: Über die Bedeutung des Kupfers in der Biologie und Pathologie. Beitr. path. Anat. 85,513 (1930)
- 101) Kalk H.: Dtsch.med.Woschr. 1,1044 (1959)
- 102) Mayr F.X.: "Darmträgnheit" Verl.Neues Leben S.151 (1953)
- 103) Kimmelstiel, Large, Verner: Liver damage in ulcerative colitis. Amer.J.Path. 28,259 (1952)
- 104) Kleckner M.S. und Mitarbeiter: Gastroenterology 22, 13 (1952)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Hans Ley, der mir das Thema freundlicherweise zur Verfügung stellte, herzlich danken für die reichen Anregungen und die wertvolle Hilfe, die er mir bei der Fertigstellung meiner Arbeit hat zuteil werden lassen. Desgleichen danke ich meiner Freundin und Kollegin, Fräulein cand.med. Else Henry, für gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 17. April 1935 wurde ich als Tochter der Eheleute Dr.med.Heinz Neu und seiner Ehefrau Margarete in Düsseldorf geboren.

Im Herbst 1941 wurde ich in Düsseldorf eingeschult und mußte infolge des Krieges einige Male die Volksschule wechseln.

Da wir unser Haus in Düsseldorf durch Bombenangriffe verloren, zogen wir nach dem Krieg nach Bünde in Westfalen. Dort besuchte ich von 1946 bis 1951 das Neusprachliche Progymnasium für Mädchen und machte im März 1955 auf dem Neusprachlichen Gymnasium für Jungen in Bünde das Abitur.

Anschließend blieb ich ein Jahr zu Hause, machte einen Schreibmaschinenkurs, erlernte in einem Säuglingsheim die Säuglingspflege und machte meinen Krankenpflagedienst.

Im Mai 1956 begann ich in Freiburg mein Medizinstudium und machte dort nach 5 Semestern das Physikum.

Ich famulierte in Herford am Kreiskrankenhaus 4 Wochen in der Chirurgie, in Wien an der Medizinischen Klinik bei Professor Lauda 4 Wochen Innere Medizin und in Leiden an der Frauenklinik bei Professor Holmer 4 Wochen Geburtshilfe und Gynäkologie.

Meine sechs klinischen Semester studierte ich in München, bestand dort am 18.Dezember 1961 das medizinische Staatsexamen und legte die Promotionsprüfung am 19. Dezember 1961 ab.

Erdmute N e u

